

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr. Aysel Gürsoy

[4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]
MERKAPTOASETİK ASİD HİDRAZİD VE HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN
SENTEZ VE SPEKTRAL VERİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

111543

Ecz. Nalân TERZİOĞLU

İstanbul-1992

Çalışmalarına olanak sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof.Dr.Nedime ERGENÇ'e ve çalışmalarımın her aşamasında içten ilgi ve yardımlarını gördüğüm, değerli fikirlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr.Aysel GÜRSOY'a teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Prof.Dr.Gülten ÖTÜK'e çalışmalarım süresince bana destek olan Dr. Gültaze ÇAPAN'a ve tüm Anabilim Dalı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. KULLANILAN İLKEL MADDELER	3
1.1. Anisoin	3
1.2. Tiyoüre	3
1.3. Kloroasetik Asid	4
1.4. Hidrazin Hidrat	4
1.5. Benzaldehid	5
1.6. Salisilaldehid	5
1.7. Anisaldehyd	5
1.8. Vanilin	6
1.9. Bourbonal	6
1.10. 4-Dimetilaminobenzaldehid	6
1.11. 4-Florobenzaldehid	7
1.12. 4-Klorobenzaldehid	7
1.13. 4-Bromobenzaldehid	7
1.14. 4-Nitrobenezaldehid	7
2. HİDRAZİD-HİDRAZONLAR	8
3. 4,5-BİS(4-METOKSİFENİL) İMİDAZOL-2-TİYON TÜREVLERİ	27
DENEYSEL BÖLÜM	39
1. ARAÇ VE GEREÇLER	39
1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
1.2. Kullanılan Elektronik Aygıtlar	39

	<u>Sayfa</u>
2. KROMATOGRFİK ÇALIŞMALAR	40
3. YÖNTEMLER	40
3.1. 4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-tiyon elde ediliş	41
3.2. [4,5-bis (3-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid elde ediliş	41
3.3. 5,6-bis (4-metoksifenil) imidazo[2,1-b]tiazol-3-on elde ediliş	42
3.4. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid hidrazidi elde ediliş yöntemi	43
3.5. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid arilidenhidrazidlerin genel elde ediliş yöntemi	43
4. MADDELERİN ELDE EDİLİŞLERİ VE ÖZELLİKLERİ	44
4.1. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid hidrazid (I)	44
4.2. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid benzilidenhidrazid (II)	46
4.3. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid 2-hidroksibenzilidenhidrazid (III)	49
4.4. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid 4-metoksibenzilidenhidrazid (IV)	52
4.5. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid 3-metoksi-4-hidroksibenzilidenhidrazid (V)	55
4.6. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid 3-etoksi-4-hidroksibenzilidenhidrazid (VI)	58
4.7. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid 4-dimetilaminobenzilidenhidrazid (VII)	61

4.8. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkptoasetik asid 4-florobenzilidenhid- razid (VIII)	64
4.9. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkptoasetik asid 4-klorobenzilidenhid- razid (IX)	67
4.10. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkptoasetik asid 4-bromobenzilidenhid- razid (X)	70
4.11. [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkptoasetik asid 4-nitrobenzilidenhid- razid (XI)	73
KURAMSAL BÖLÜM	78
[4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTO- ASETİK ASİD HİDRAZİD VE HİDRAZİD-HİDRAZONLARI	77
UV Bulguları	85
IR Bulguları	89
NMR Bulguları	94
Mass Bulguları	105
Aktivite Araştırması	124
SONUÇ	126
ÖZET	129
SUMMARY	132
KAYNAKLAR	135

GİRİŞ ve AMAÇ

Merkaptoimidazol türevlerinin antienflamatuvar, antifungal, hidrazid ve hidrazid-hidrazonların antitüberküloz, antibakteriyel ve antifungal etkilerinin olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bunlara örnek olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında önemli bir yer işgal eden İsoniazid (isonikotik asid hidrazid) ile antibakteriyel bir ilaç olan Nifuroksazid (p-hidroksibenzoik asid (5-nitrofurfuriliden) hidrazid) verilebilir.

Yaptığımız literatür araştırmalarından [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-İmidazol-2-il] merkaptoasetik.asid hidrazidi (madde I) ve hidrazid-hidrazonlarının literatürde bulunmayışı ve bu bileşiklerin antitüberküloz ve antibakteriyel etkilere sahip olabileceği düşüncesi ile, hidrazid ve hidrazid-hidrazonların sentezini yapmayı planladık; bu amaçla bir yandan [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptoasetik asidin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-on'u hazırlayıp hidrazin hidrat ile etkileştirerek madde I'i, öte yandan madde I'in değişik aldehidlerle kondensasyonundan hidrazid-hidrazonlarını (madde II-XI) elde ettik.

Sentezlenen maddelerin yapılarını elementel analiz, UV, IR, NMR ve kütle spektral verileri ile kanıtladık.

Fakültemiz Mikrobiyoloji Bilim D.da maddelerimizin (I-XI) 8 mg/ml konsantrasyonda S.aureus ATCC 6538, S.epidermidis ATCC 8739, K.pneumoniae ATCC 4352, P.aeruginosa ATCC 1539'a karşı antibakteriyel ve C.albicans ATCC 10231 suşuna karşı antifungal etkileri; madde I, III, VIII-XI in ise 200 mcg/ml konsantrasyonda M.tuberculosis H₃₇R_v suşuna karşı antitüberküloz etkileri araştırılmış ancak aktivite saptanamamıştır. Ayrıca, I, III, IV, VI-IX, XI maddelerinin özellikle bitkiler üzerinde antifungal etkilerinin olup olmadığını araştırmak üzere İngiltere'ye Sittingbourne Araştırma Merkezi Organik Kimya Bölümüne gönderilmiş fakat sonuçlar henüz alınamamıştır.

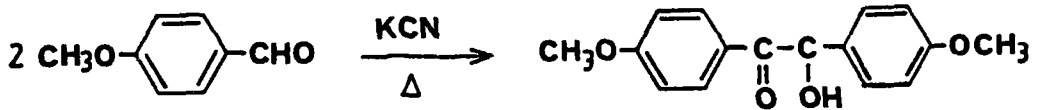


GENEL BİLGİLER

1. KULLANILAN İLKELE MADDELER

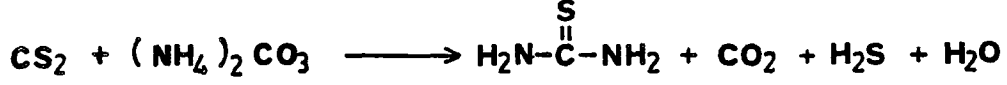
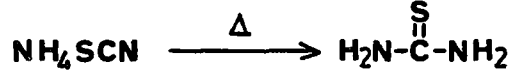
1.1. ANİSOİN = 4,4'-DİMETOKSİBENZOİN

Anisaldehyd potasyum siyanür ile sulu etanollü ortamda 2 saat kaynatılır. Soğuduktan sonra çöken ürün, seyreltik alkolde billurlanır. Sarı renkli prizmalar halindeki billuri madde, etanolde çözünür, suda çözünmez. Fehling çözeltisi ile okside olarak anisil verir. Konsantre H_2SO_4 ile açık yeşil bir renk oluşur. Isıtma ile bu renk sarıya döner ve beklemeyle koyu pembe olur. Bu reaksiyon karakteristiktir e.d. $113^\circ C$ (1).



1.2. TİYOÜRE

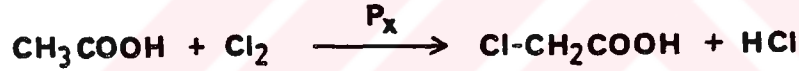
Amonyum tiyosiyanatın ergitilmesi ya da karbon sülfürün amonyum karbonat ile ısıtılması ile elde edilir.



Parlak, rombik kristalize bir bileşik olan tiyoüre eterde zor, alkolde kolay çözünür. Zayıf baz olmasına karşın kuvvetli asidlerle tuz yapısında bileşikler verir. 160-170°C ısıtıldığında amonyum tiyosiyonata dönüşür (2).

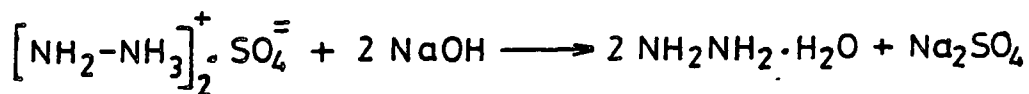
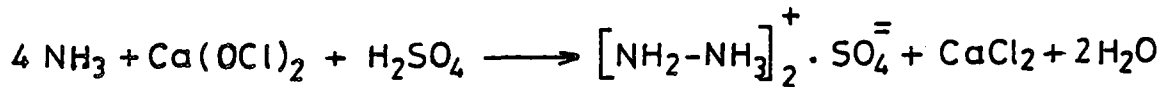
1.3. KLOROASETİK ASİD

Buzlu asetik asidin kırmızı fosfor karşısında klorlanmasıyla elde edilir (3). Renksiz ya da beyaz billuri bir madde, suda kolay çözünür. e.d. 63°C.k.n. 186°C dir.



1.4. HİDRAZİN HİDRAT

Hidrazin hidrat elde etmek için; sodyum karbonat ve bir kolloid madde beraberliğindeki amonyak, kalsiyum hipoklorid ve sülfirik asitle reaksiyona sokularak, kazanılan hidrazin sülfat, sodyum hidroksidle muamele edilir ve azot içinde distillenir (4).



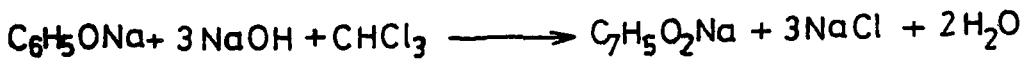
Hidrazin hidrat, hafif özel kokuda yağimsı bir sıvıdır. k.n.118-9°C, D^{21} 1,03. Su ve etanolle karışır; kloroform ve eter ile karışmaz. Kuvvetli bazik ve redüktör karakterdedir.

1.5. BENZALDEHİD

Benzenin alüminyum klorür karşısında hidrojen siyanür ve gaz hidrojen klorür ile reaksiyonundan elde edilir (5). Suda çok az, aseton ve benzende çok iyi çözünen, etanol ve eter ile karışabilen, 178°C de kaynayan özel kokulu bir sıvıdır. Su buharı ile sürüklenir, sodyum bisülfitle bisülfid katım türevi oluşturur; NH_3 lı $AgNO_3$ 'ı redükler, fakat Fehling çözeltisini redüklemez; kolaylıkla benzoik aside oksitlenir; $NaHg$ ile benzil alkol, PCl_5 ile benziliden klorür, primer aminlerle schiff bazlarını, NH_3 ile hidrobenezamid, KCN ile benzoin, $NaOH$ ile benzil alkol ve benzoik asid oluşturur (6).

1.6. SALİSİLALDEHİD = 2-HİDROKSİBENZALDEHİD

Sodyum fenolatın kloroform ve sodyum hidroksitle ısıtılmasından elde edilir (7). 197°C de kaynayan yağimsız bir maddedir. D^{20} 1.1674. Su buharı ile sürüklenir. Fehling çözeltisini redüklemez. H_2O_2 ile 2,3-dihidroksi benzaldehid, KOH ile salisilik asid, $NaHg$ ile salisil alkol oluşturur. $FeCl_3$ ile mor, sülfürik asid ile turuncu renk verir (8).



1.7. ANİSALDEHİD = 4-METOKSİBENZALDEHİD

Anisolün alüminyum klorür karşısında hidrojen siyanür ve hidroklorik asid ile reaksiyonundan elde edilir (9). 248°C de kaynayan, eter ve etanolle karışabilen özel kokulu bir sıvıdır. Su buharı ile sürüklenir. Kolayca anisik aside oksitlenir. KOH ile anisil alkol ve anisik asid, sülfonitrik karışım ile 3-nitro ve 3,5-dinitro türevlerini, PCl_5 ile anisiliden klorür,

KCN ile anisoin, anilin ile anisiliden anilin oluşturur. Aubépine adı ile parfümeride kullanılmaktadır (10).

1.8. 3-METOKSİ-4-HİDROKSİBENZALDEHİD = VANİLİN

Java-Sitronel yağı (Andropojon Nardus L.) ve pamuk bitkisinin eterik yağında ispatlanmıştır. Vanilin- β -d-glukopiranozid halinde ham vanilya mevyalarında bulunur. Gayakol ve formanilidin ergitilmiş ve soğutulmuş karışımında fosfor oksiklorür etkisiyle oluşan ürün %3 NaOH ile kaynatılmasıyla da elde edilir (11).

Renksiz ya da beyaz renkli, özel kokulu, iğne şeklinde billurlardır. e.d. 81-3 °C. Suda güç, etanol ve eterde kolay çözünür. Sulu çözeltisi FeCl₃ ile mavi renk verir. Vanilin çözeltisi soğukta kurşun subasetat çözeltisi ile beyaz bir çökelti verir, bu çökelti sıcak suda güç, asetik asidde daha kolay çözünür.

1.9. 3-ETOKSİ-4-HİDROKSİBENZALDEHİD = BOURBONAL

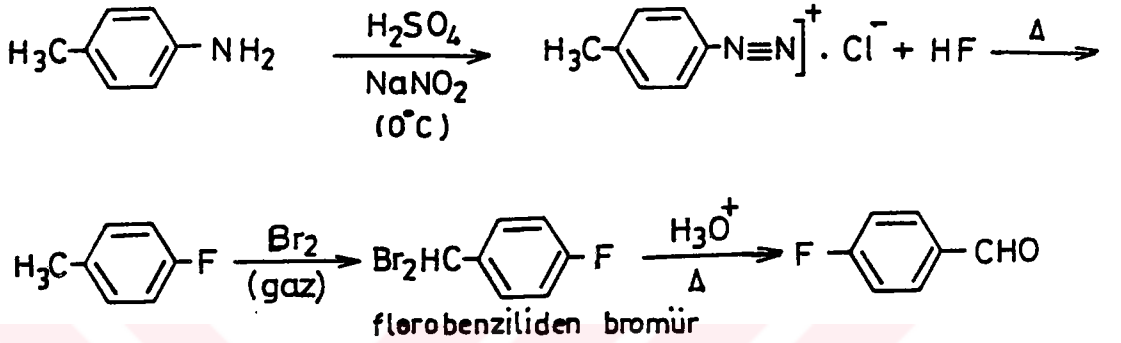
Gayetolün glioksilik asid ile kondensasyonundan elde edilir ; alkol, benzen ya da ligroinden billurlandırılır (12). Sudan billurlandırılır. e.d. 76-78 °C. Etanol, eter, benzen ve kloroformda çözünür, vanilyaya benzer tad ve kokuda bir madde-dir.

1.10. 4-DİMENTİLAMİNOBENZALDEHİD

Dimetilanilin ve heksametilentetramin, asetik ve formik asid ile beraber ısıtılıp karışıma seyreltik HCl ilave edilmek suretiyle kazanılır. Renksiz veya limon sarısı yaprakçıklar halindedir. e.d. 73 °C (13). Suda az, alkol, eter, kloroform, asetik asid ve diğer organik çözücülerde iyi çözünür.

1.11. 4-FLOROBENZALDEHİD

Toluidinin diazonyum tuzunun Sandmeyer reaksiyonuyla hidroflorik asid etkisinde oluşturduğu 4-florotoluenin gaz bromla verdiği 4-florobenziliden bromürün asid hidrolizinden elde edilen (14) sıvı bir maddedir. Kaynama derecesi 181°C dir.



1.12. 4-KLOROBENZALDEHİD

Klorobenzenin karbon monoksit ile alüminyum klorür yanında 75-85°C ve 70 atm. basınçta çalkalanması ile elde edilir (15). e.d.47°C. Soğuk suda çözünmez; etanol, eter, asetik asid ve benzende çözünür. Su buharı ile sürüklenir; KmnO_4 ile 4-klorobenzoik aside oksitlenir (16).

1.13. 4-BROMOBENZALDEHİD

4-bromo toluenin kromil klorür ile oksidasyonundan elde edilir (17). 67°C de eriyen, suda çözünmeyen, alkol ve benzende çok iyi çözünen özel kokulu bir maddedir; kimyasal reaksiyonları bakımından benzaldehyde benzer.

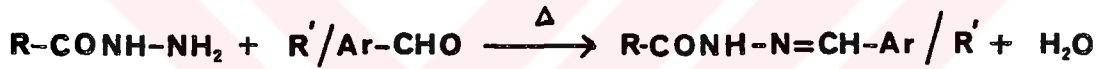
1.14. 4-NİTROBENZALDEHİD

4-nitrotoluenin karbon sülfür ya da karbon tetraklorür içindeki çözeltisinin kromil klorür ile oksidasyonundan (18)

elde edilir. Beyazdan sarıya kadar değişen renkte billuri bir maddedir. e.d. 106-7 °C. Su ve eterde az, etanol, benzer ve glasyal asetik asidde çözünür.

2. HİDRAZİD-HİDRAZONLAR

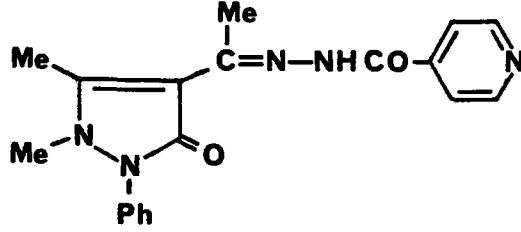
Hidrazidlerin aldehid ya da ketonlarla oluşturduğu kondensasyon ürünü olan hidrazid-hidrazonların, tüberkülostatik (19), antihelmintik (20,21), monoaminoksidaz inhibitörü (22) gibi değişik farmakolojik etkiler içermesi, bu bileşikler üzerinde fazla çalışılmasına neden olmuştur.



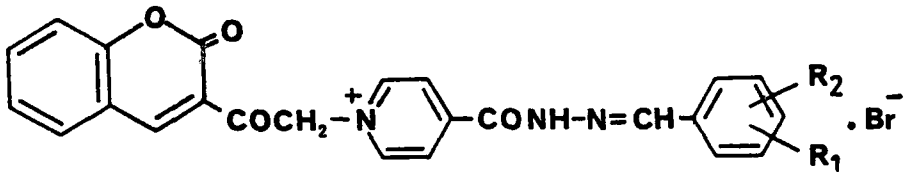
1912 yılında H.Meyer ve J.Mally (23) tarafından sentez edilen ancak 1951 yılında tüberkülostatik etkili olduğu saptanan isoniazid (isonikotinoilhidrazid), bugün hâlâ tüberküloz tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan biridir. Isoniazidin tedaviye girmesinden sonra birçok araştırmacı isoniazidi değişik aldehid ve ketonlarla etkileştirerek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlar (24) ve bu bileşiklerin hemen hemen isoniazid kadar aktif olduklarını belirtmişlerdir.

H.L.Yale ve arkadaşları (19) birçok alifatik, aromatik ve heterosiklik asidlerin metil ya da etil esterlerini hidrazin hidrat ile etkileştirerek elde ettikleri hidrazidleri aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak bir seri hidrazid-hidrazonları hazırlamışlardır.

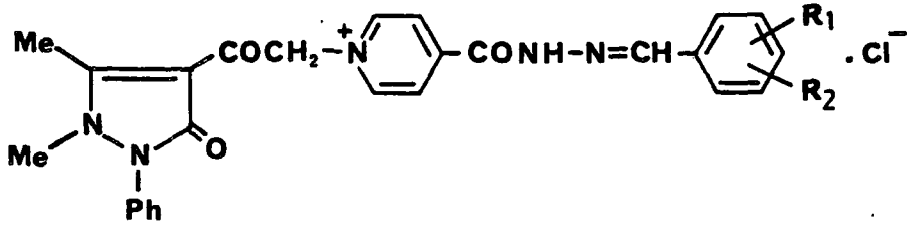
Anabilim Dalımızda da hidrazid-hidrazonlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. 1957 de H.Amâl ve N.Ergenç (25) metil antipiril ketonu (4-asetilantipirin) isonikotินิก . asid hidrazidi ile etkileştirerek metil antipiril keton isonikotininilhidrazon elde etmişlerdir.



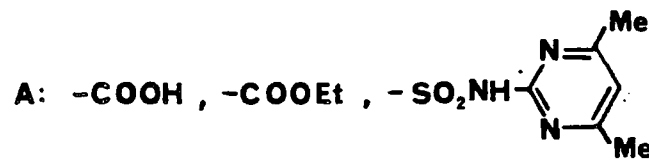
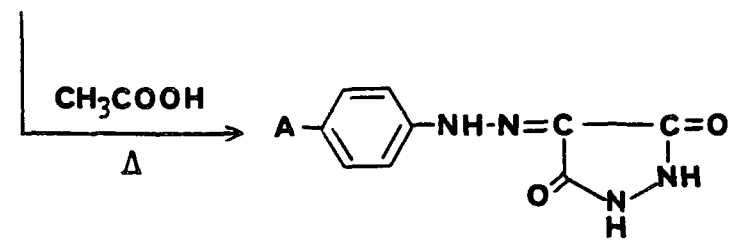
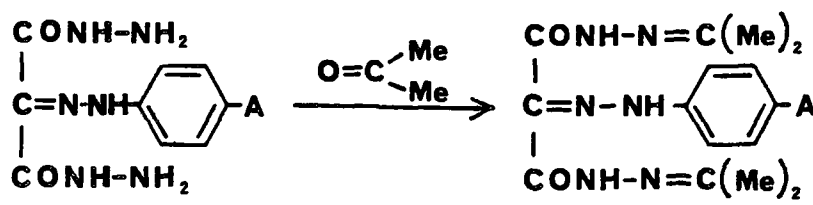
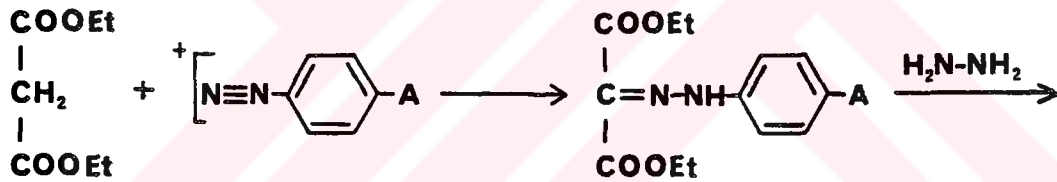
1978 de A.Gürsoy (26,27), 3-asetilkumarin ve 3-asetil-4-hidroksikumarini isoniazid ve p-aminobenzoil hidrazin ile, 3-asetonilkumarini benzoil-, p-aminobenzoil-, p-tolilsülfonilhidrazinler ve isoniazid ile etkileştirerek hidrazon türevlerini hazırlamış ve yapılarını aydınlatmıştır. Aynı yıl, A.Gürsoy (28) ariliden isonikotินิก asid hidrazidlerini ω -bromoasetilkumarin ile reaksiyona sokarak katerner yapıda maddeler elde etmiş ve bu bileşiklerin Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v suşuna karşı 20 mg/cm³ de aktif olduğunu saptamıştır.



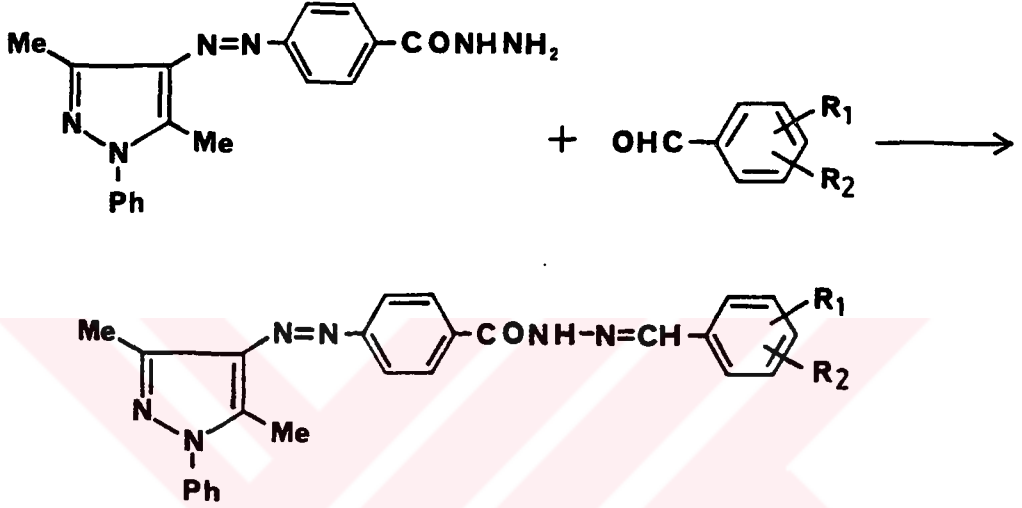
1980 de Ö.Ateş ve arkadaşları (29) benzer bir çalışmada, ariliden isonikotininilhidrazidlerini 4-(kloroasetil) antipirin ile katernize etmek suretiyle elde ettikleri bileşiklerin tüberkülostatik etkilerini incelemişler, bazı türevlerin (o-nitro ve p-dimetilaminobenziliden türevinin) isoniazid kadar aktif olduğunu bildirmişlerdir.



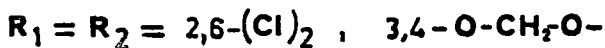
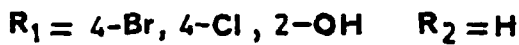
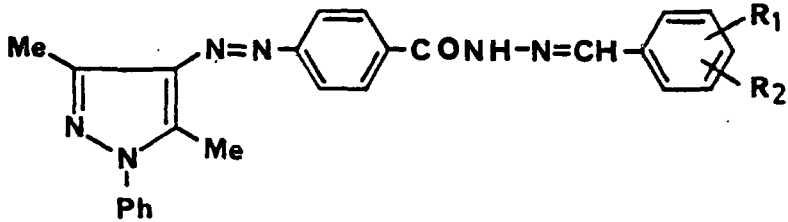
Daha sonra N.Ergenç ve F.Özdemir (30) dietilmalonatı, p-aminobenzoik asid, etil p-aminobenzoat ve sülfametazin'in diazonyum tuzları ile kenetleyerek hazırladıkları dietil mezoksalat sübtitüe fenilhidrazon bileşiklerini hidrazin hidratla reaksiyona sokarak hidrazid türevlerini elde etmişler ve bu bileşikleri aseton ile kondanse ederek asetoniliden türevlerini hazırlamışlardır. Diğer bir çalışmalarında elde ettikleri bu hidrazidleri glasyal asetik asitle ısıtarak 4-arilhidrazonopirazolidin-3,5-dion yapısında bileşiklerin sentezini yapmışlardır (31).



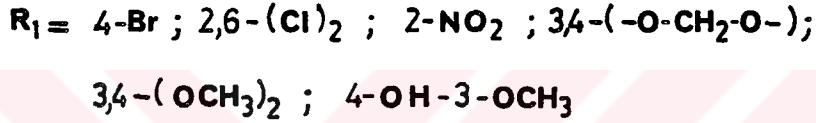
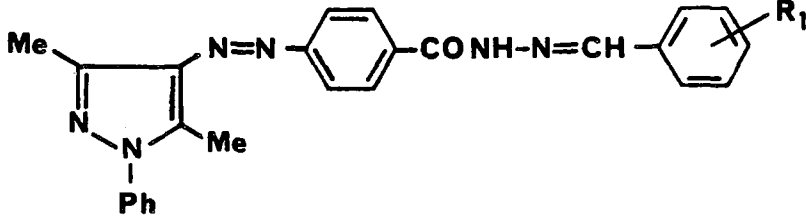
Konu ile ilgili çalışmalara devam edilmiş ve 1981 de S.Rollas (32) 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo) pirazol'u değişik aldehydlerle kondanase ederek dört yeni madde ile bazı bileşiklerin asetil türevlerini sentezlemiş, yapılarını kimyasal ve spektral yöntemlerle aydınlatmıştır.



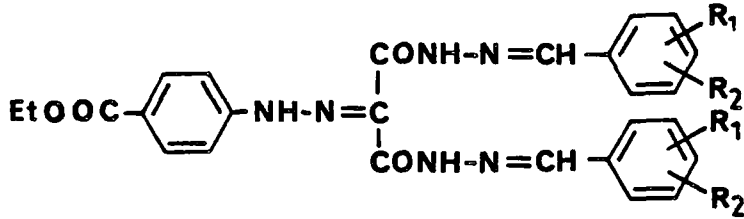
Daha sonra 1986 da N.Ergenç ve arkadaşları (33) bir önceki araştırmada sentezlenen bileşiklere benzer beş yeni hidrazid-hidrazon yapısında bileşikler sentezlemişler, yapılarını analitik ve spektral yöntemlerle kanıtlamışlardır.



Aynı yıl N.Ergenç ve arkadaşları (34) yaptıkları diğer bir çalışmada, 1-konumunda değişik sübstitüentler içeren 3,5 - dimetil-4-(p-hidrazinokarbonil-fenilazo)pirazol'u çeşitli aldehidlerle etkileştirerek onbir yeni bileşik kazanmışlar ve yapılarını kimyasal ve spektral yöntemlerle aydınlatmışlardır.



Bunu izleyen diğer bir araştırmada G.Çapan ve N.Ergenç (35) p-karbetoksi hidrazonomezoksalik asid dihidrazidini aldehidlerle reaksiyona sokarak onbir yeni bileşik elde etmişler ve yapılarını kanıtlamışlardır.

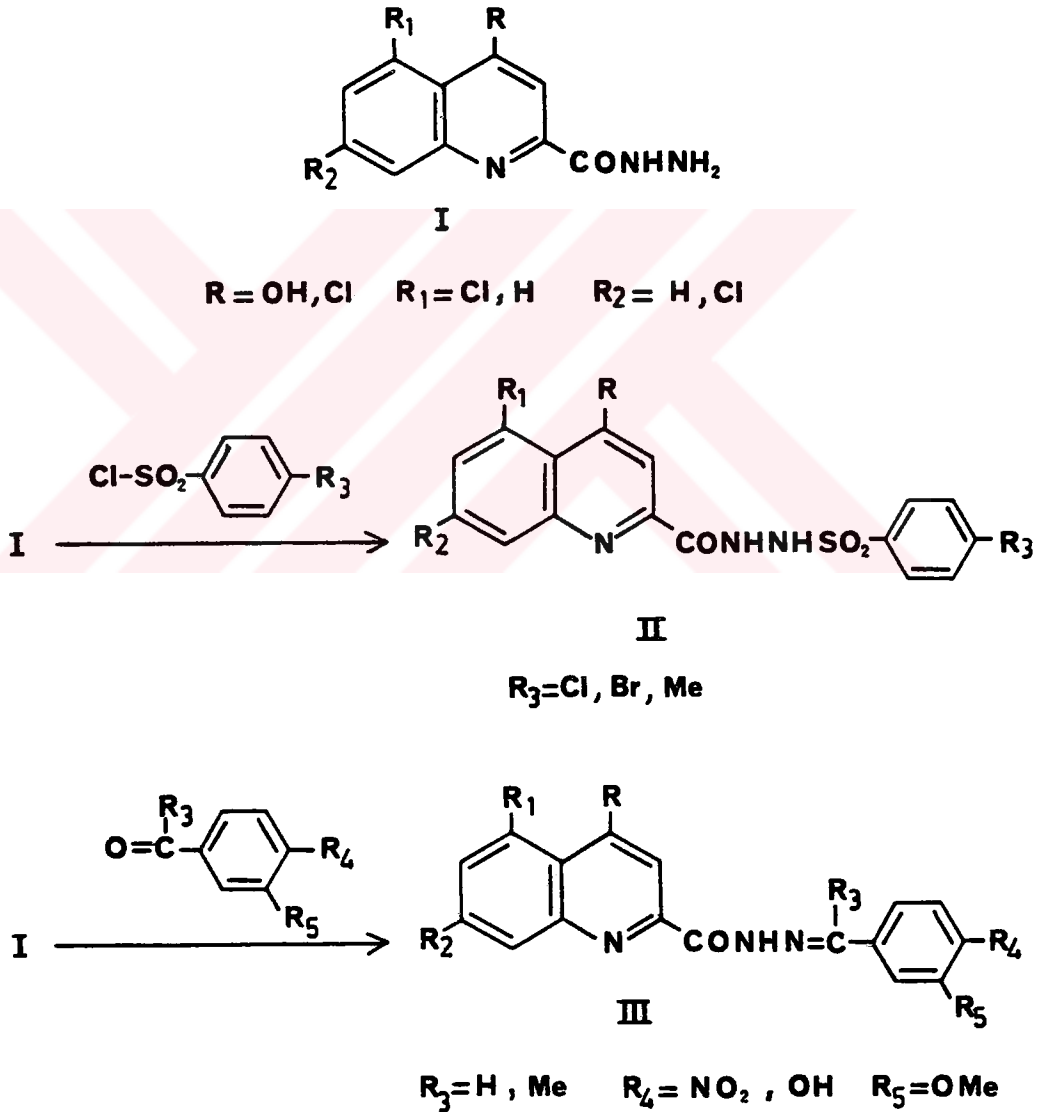


1989 da N.Ergenç ve arkadaşları (36) bu alandaki çalışmalarına devam ederek onaltı yeni hidrazid-hidrazon yapısında bileşik hazırlamışlar ve yapılarını spektral yöntemlerle saptamışlardır.

Anabilim Dalımızda hidrazid-hidrazonlarla ilgili çalışmalara özet olarak değindikten sonra, 4,5-diarilsübstitüe-

2-imidazolilmerkaptasetik asid hidrazid-hidrazonları ile ilgili literatürde pek fazla çalışmanın bulunmaması nedeniyle, bu alanda yapılmış diğer araştırmalardan kısaca söz edeceğiz:

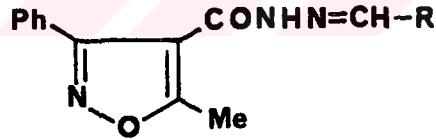
D.Koruncev ve arkadaşları (37) süstitüe kinolin-2-karboksilik asid hidrazid ve hidrazid-hidrazonlarını sentezlemişler, antitüberküloz, antibakteriyel ve antiviral etkilerini incelemişler, hidrazid-hidrazonların tümünde antiviral etki olduğunu saptamışlardır.



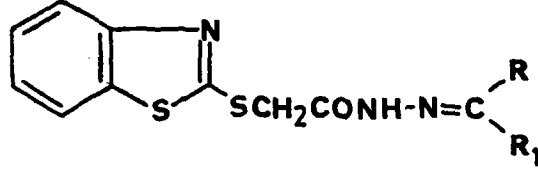
1976 da S.Somasekhara ve arkadaşları (38) arilsülfonilasetik asid hidrazidleri ve sinnamoil, salisiliden ve 5-nitrofurfuriliden türevlerini hazırlamışlar, antitüberküloz ve antibakteriyel etkilerini incelemişler, 5-nitrofurfuriliden türevinin antibakteriyel, sinnamoil türevinin antitüberküloz etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Bir yıl sonra K.F.Modi ve arkadaşları (39) sübstitüeti-yosemikarbazid ve etil formiyattan elde ettikleri 3-merkpto-4-aril-1,2,4-triazolü önce etil kloroasetat sonra hidrazin hidrat ile etkileştirerek 4-aril-4H-1,2,4-tiyazolil-3-merkptoasetik asid hidrazidlerini sentez etmişler ve aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlar, antifungal ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişlerdir.

1978 de Andosova, G.V. ve arkadaşları (40) 3-fenil-4-i-sokszolil hidrazidi çeşitli aldehidlerle (dihidroksibenzaldehid, dimetoksibenzaldehid, p-di(kloroetil)aminobenzaldehid, sinnamaldehid, 5-nitrofurfural ile) kondanse ederek, tüberkülostatik ve neoplazma inhibitörü, antiviral etkili hidrazid-hidrazonlar hazırlamışlardır.



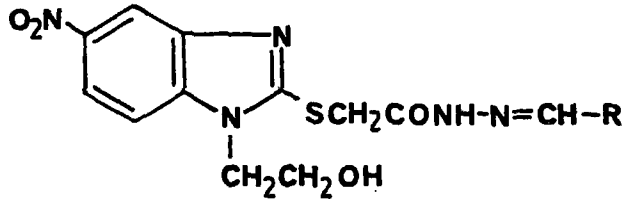
Aynı yıl A.Sugawara ve arkadaşları (41), 2-merkptoben-zotiyazolü alkali karşısında etil kloroasetik asetat ile etanolü ortamda 10 saat oda ısısında bekleterek etil 2-benzotiyazolilmerkptoasetik asetat'ı ve bunun hidrazin ile reaksiyonundan hidrazid türevini elde etmişler, aldehid ve ketonlarla kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlardır.



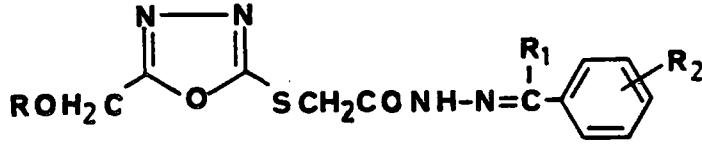
<u>R</u>	<u>R₁</u>
Me	H
Me	Me
Ph	H
Ph	Me

Bir önceki araştırmada sentezi verilen bileşikleri 1979 da A.Cascaval (42) da sentezlemiştir.

1981 de V.I.Votyakov ve arkadaşları (43) bakterisid, virusid ve hipotermik aktivite gösteren 1-(β-hidroksietil)-5-nitrobenzimidazolil-2-merkaptasetik asid hidrazid-hidrazon yapısında dokuz yeni bileşik kazanmışlardır.



H.K.Misra ve arkadaşları (44) 5-(süstitüefenoksimetil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidini aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak bakterisid etkili hidrazid-hidrazon türevlerini hazırlamışlardır.



R = CH₃-C₆H₄-, Cl-C₆H₄- ve β-naftol

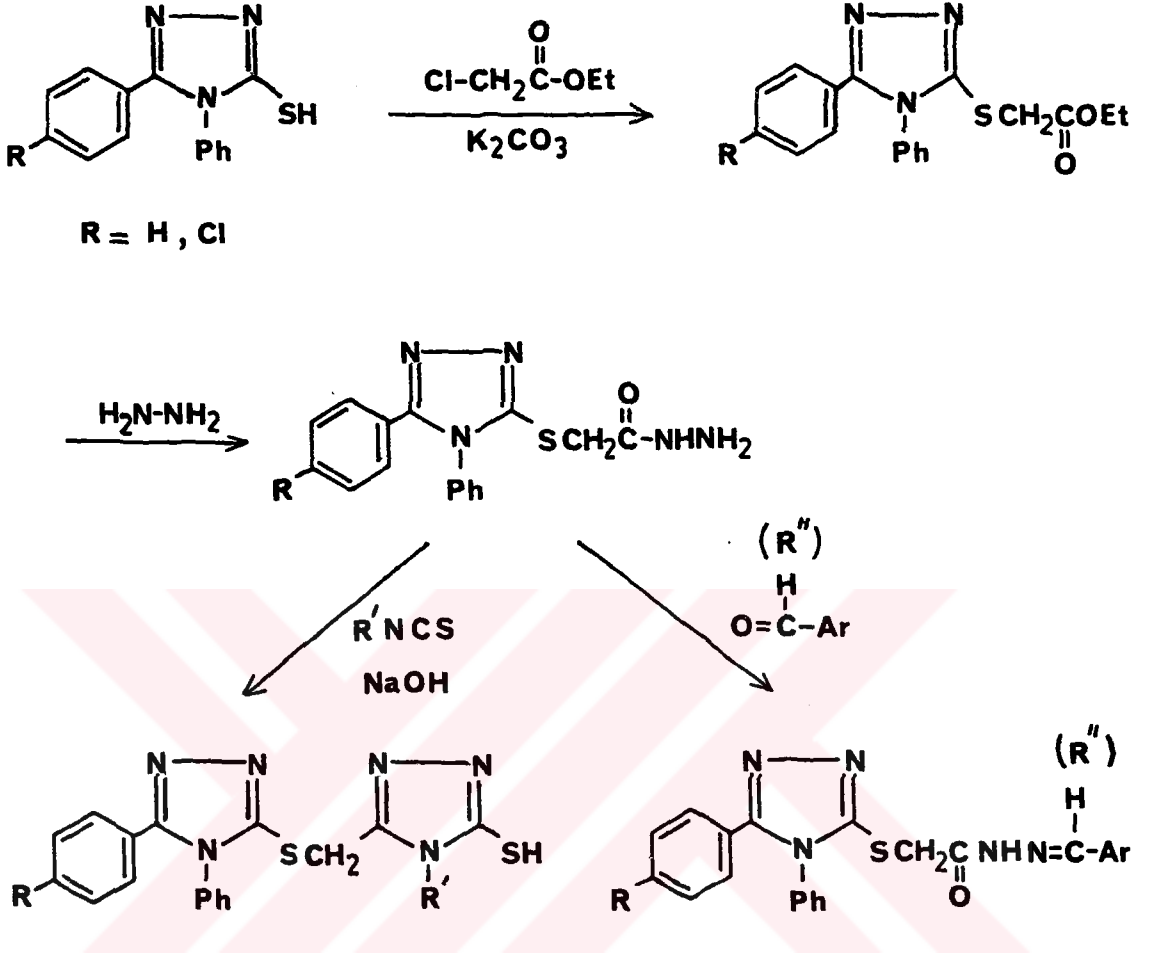
R₁ = H, CH₃

R₂ = H, 2-OH, 4-OH, 2-OMe, 4-Cl, 4-N(Me)₂,

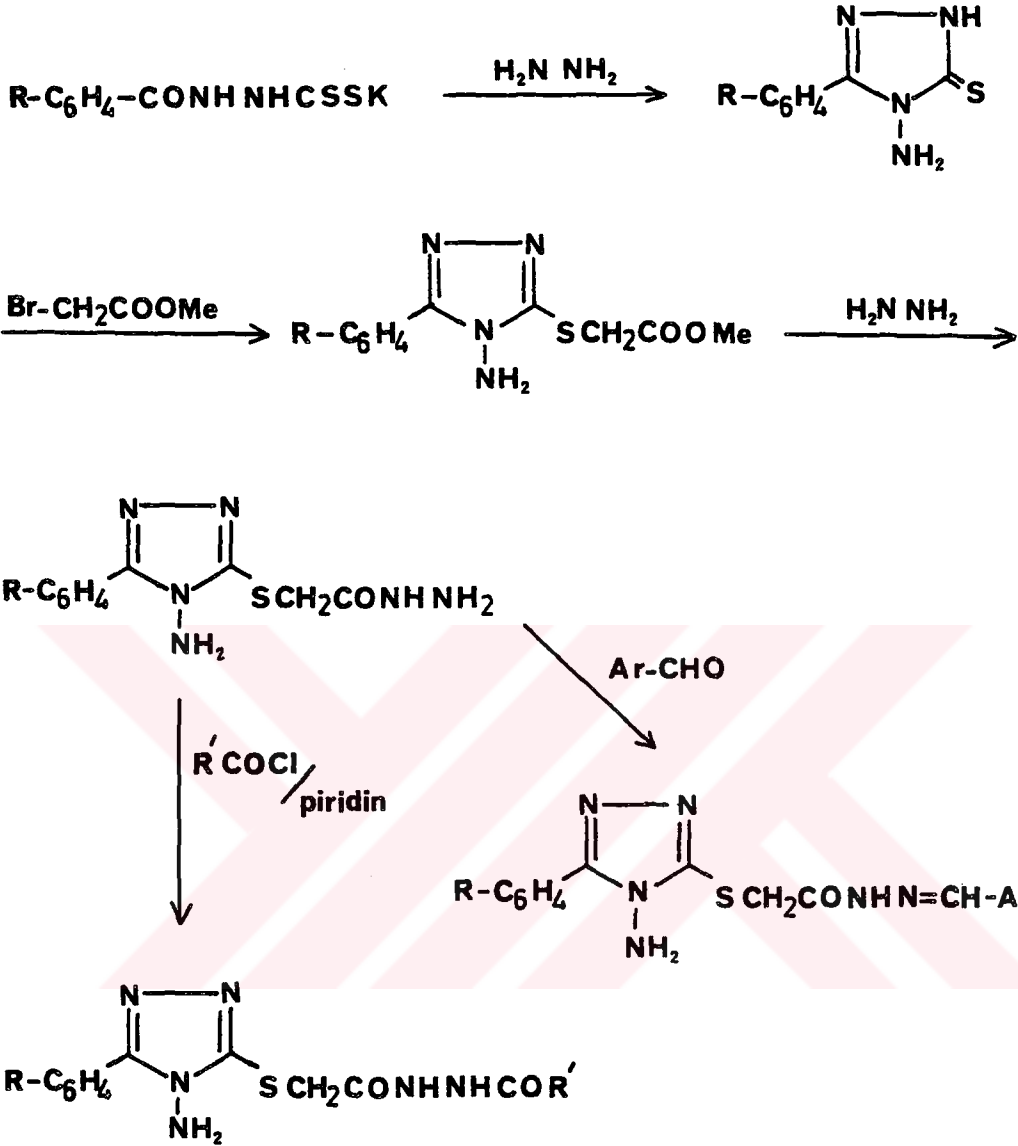
3-NO₂, 4-NO₂, 3-Me-4-OH, 2,3-(OMe)₂

Daha sonra A.N.Krasovskii ve arkadaşları (45), 1-metilbenzimidazolin-2-tiyonun kloro ya da bromoasetik asid metil esteri ile reaksiyonundan oluşan 1-metilbenzimidazolil-2-merkptoasetik asid metil esterini önce hidrazin hidrat ile etkileştirip sonra aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlar elde etmişler, bu bileşikler arasında 5-nitrofurfurili-den türevinin belirgin fungusid ve bakterisid etkilerinin olduğunu saptamışlardır.

1984 de A.M.Ismail ve arkadaşları (46) 4-fenil-3-fenil/p-klorofenil-5-merkpto-1,2,4-triazolden hareketle hazırladıkları 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-merkptoasetik asid hidrazidlerini bir yandan metil, fenil ve natilisotiyosiyanat ile alkali ortamda ısıtmak suretiyle triazolilmetilmerkptotriazolleri, öte yandan aldehid ya da ketonlarla kondanse ederek hidrazid-hidrazon türevlerini elde etmişler, antimikrobiyel aktivitelerini incelemişler, hidrazid ve fenilhidrazid türevlerini S.aureus, B.subtilis ve P.aeruginosa'ya karşı belirgin aktivitelerinin olduğunu saptamışlardır.



N.F.Eweiss ve arkadaşları (47), 3-aroilditiyokarbazat ve hidrazin hidratın reaksiyonundan elde ettikleri oniki 4-amino-5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyonu önce metil bromoasetat, sonra hidrazin hidrat ile etkileştirerek 4-amino-5-aril-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asid hidrazidlerini ve bu bileşikleri aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını ya da asid klorürleriyle etkileştirerek hidrazidin açıl türevlerini hazırlamışlar; sentezini yaptıkları bileşiklerin yapılarını spektral verilerle kanıtlamışlar ve aktivitelerini C.albicans, A.niger ve S.aureus'a karşı incelemişler, bazı türevlerin bariz aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.

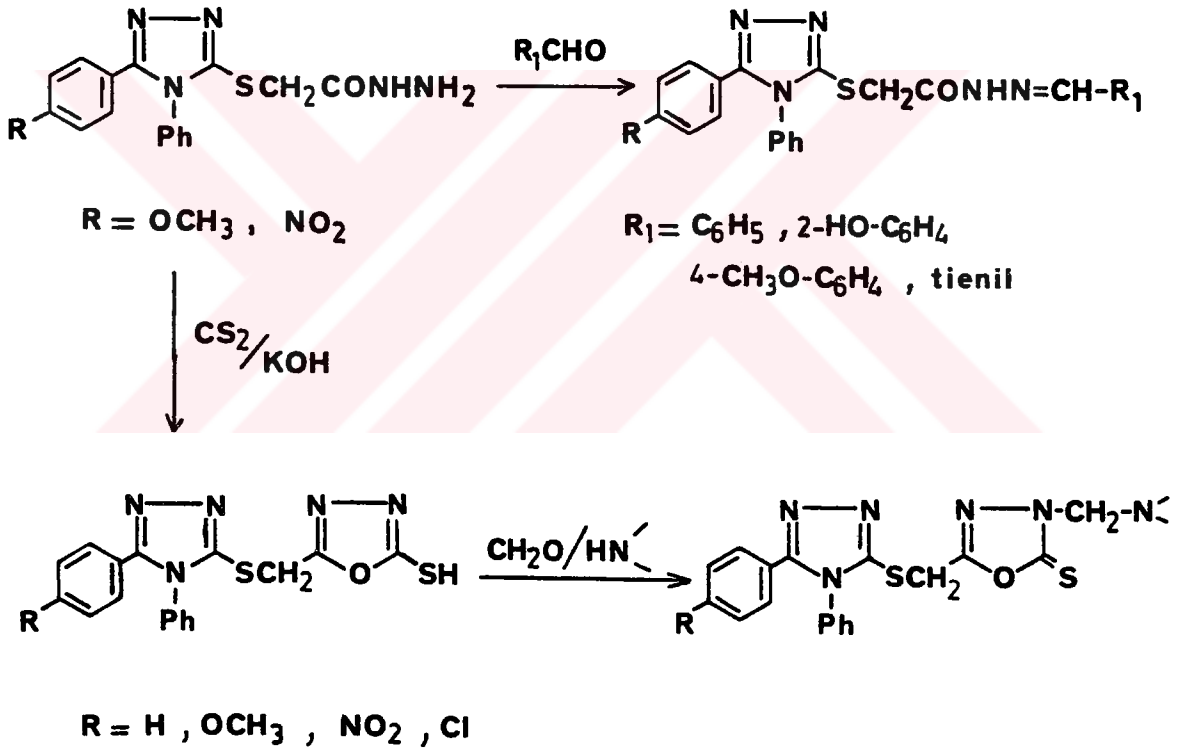


S.A.El-Feky ve arkadaşları (48) [3-aril-4(3H)-kinazolon-2-il]merkптоasetik asid hidrazidini aldehid ya da ketonlarla etkileştirerek hidrazid-hidrazonlar hazırlamışlar ve sonuncu bileşiklerin asetik anhidridli ortamda siklizasyonu ile N-asetiloksadiazol türevlerinin sentezlerini yapmışlar ve antikonvulsan etkilerini incelemişlerdir.

Daha sonra 1986 da E.G.Knysh ve arkadaşları (49) 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-ilmerkптоasetik asid hidrazidlerinin aldehidlerle etkileşmesinden elde edilen hidrazid-

hidrazonların antimikrobiyel ve antifungal etkilerini incelemişler, 3-nitrobenziliden ve 2,4-dihidroksibenziliden türevlerinde bariz bir aktivite saptamışlardır.

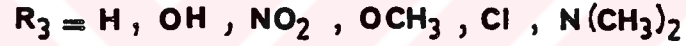
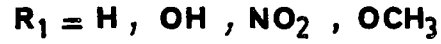
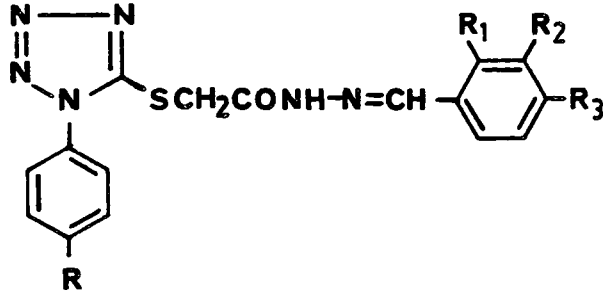
Aynı yıl M.Y.Yousif ve arkadaşları (50) 4-fenil-3-sübsitüefenil-1,2,4 -triazol-5-ilmerkptoasetik asid hidrazidlerinden hareketle, aldehidlerle kondanse ederek hidrazonlarını, karbon sülfür alkali ile siklizasyona uğratarak oksadiazol türevlerini ve bu bileşiklerin formaldehid ve değişik aminlerle reaksiyonundan Mannich bazlarını hazırlamışlar, patojenik mikroorganizmalara karşı etkilerini araştırmışlardır.



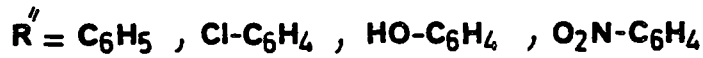
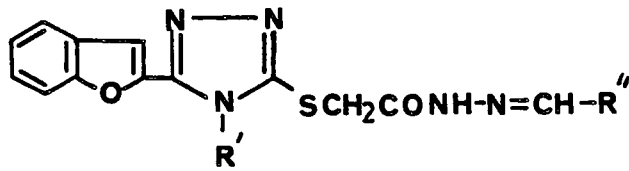
A.Rutavicius ve arkadaşları (51) benzoksazol-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidinin aldehid ya da ketonlarla reaksiyonundan hidrazid-hidrazonlar, asetilasetonla kondansasyonundan pirazol türevi elde etmişlerdir

Daha sonra A.K.Sengupta ve arkadaşları (52) 1-

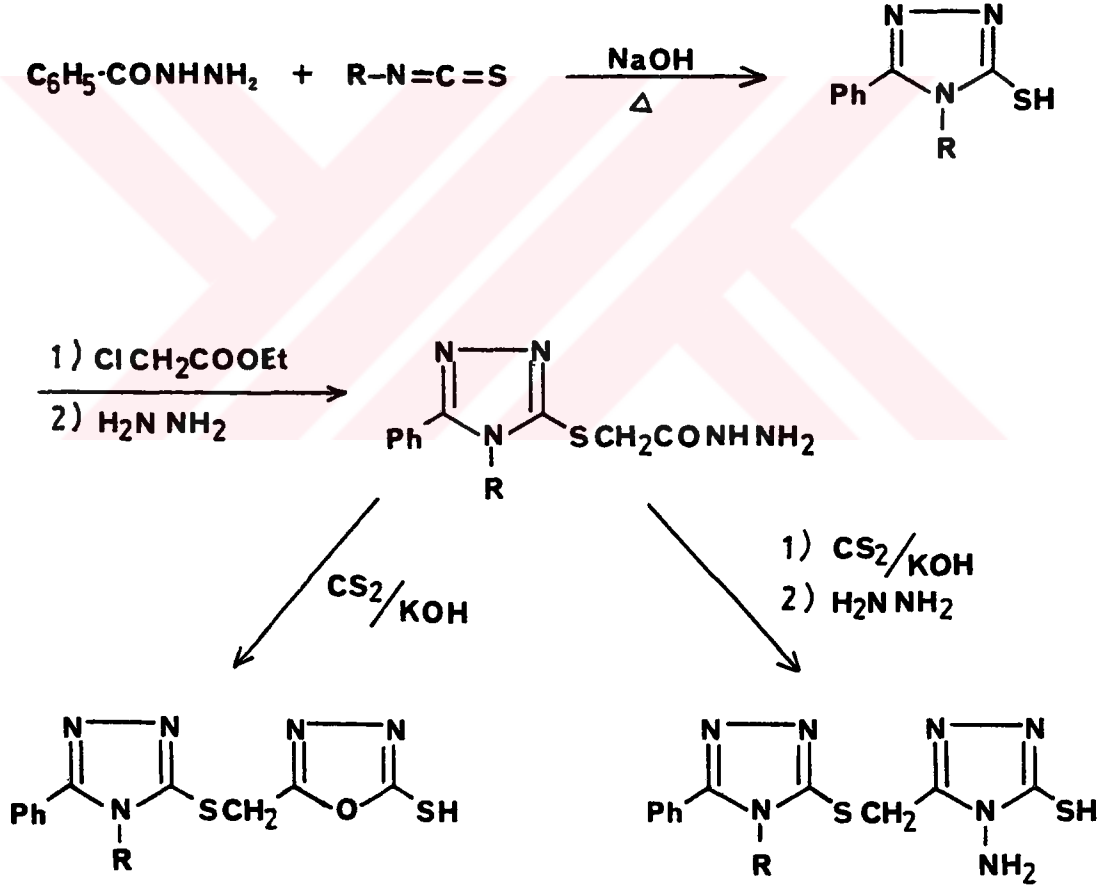
ariltetrazol-5-il-merkptoasetik asid hidrazid-hidrazonlarının sentezini yapmışlar, antibakteriyel ve bitki virüslerine karşı antiviral aktivitelerini incelemişlerdir.



Diğer bir çalışmada A.B.A.G.Ghattas ve arkadaşları (53), 5-(2-benzofuranil)-1,2,4-triazol-2-ilmerkptoasetilhidrazinini aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlardır.

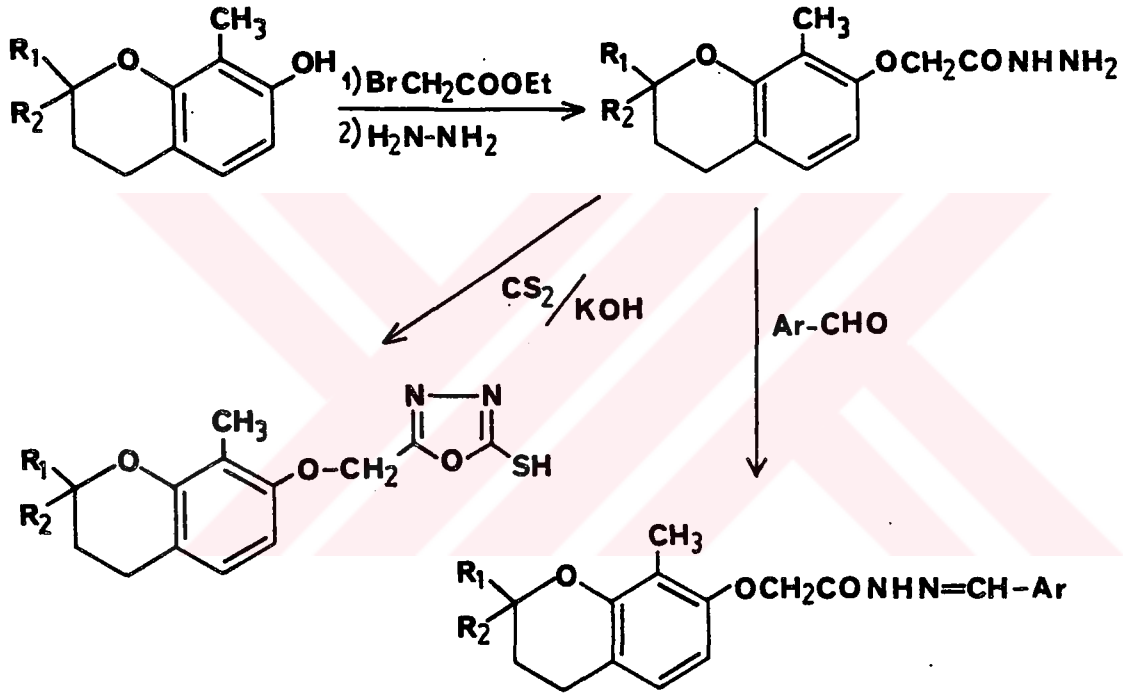


1988 de A.Tantawy ve A.M.Barghash (54) benzhidrazid ve alkil/aril isotiyosiyanatları (metil, fenil, naftil, adamantil vb), 2N sodyum hidroksidli ortamda ısıtmak suretiyle oluşturdıkları 5-fenil-4-sübstitüe-3-merkaptto-1,2,4-triazolleri etil kloroasetat ile etkileştirerek merkapttoasetik asid türevlerini hazırlamışlar, bu bileşikleri önce hidrazin hidratla reaksiyona sokarak hidrazidleri, sonra bunların alkali ortamda karbon sülfür ile siklizasyonundan oksadiazol türevlerini kazanmışlar ve bu bileşiklerin sedatif ve hipnotik etkilerini incelemişlerdir.

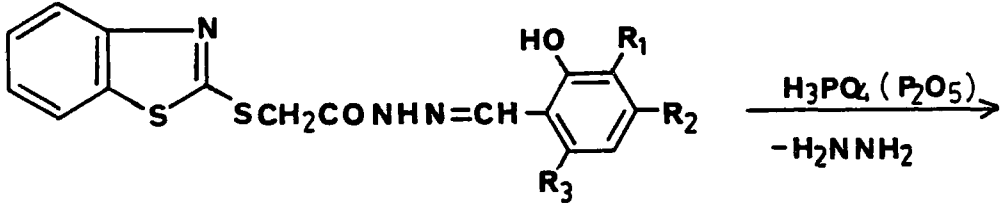
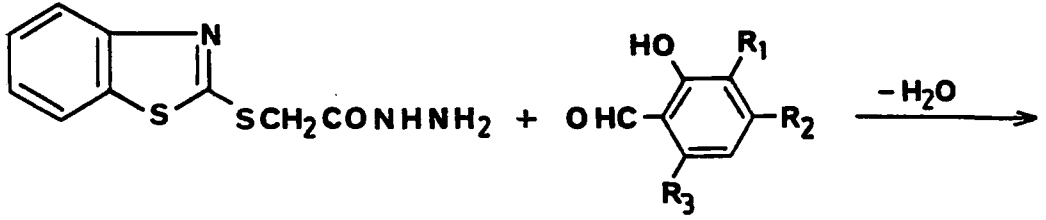


D.Prakash ve arkadaşları (55), (8-kinoliniltiyo)asethidrazidi aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak antibakteriyel etkili hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlardır.

1989 da V.K.Ahluwalia ve arkadaşları (56), 3,4-dihidro-7-hidroksi-2,2,8-trisübstitüe-2H-1-benzopiran türevlerini, önce etil bromoasetat sonra hidrazin ile etkileştirmek suretiyle karşı gelen hidrazidlerin sentezini yapmışlar ve bileşikleri bir yandan aldehydlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını, isotiyosiyanatlarla tiyosemikarbazidleri, öte yandan karbon sülfür ve alkali ile siklize ederek oksadiazol türevlerini hazırlamışlar, antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişler, bazı türevlerin çok iyi antifungal etki gösterdiğini saptamışlardır.

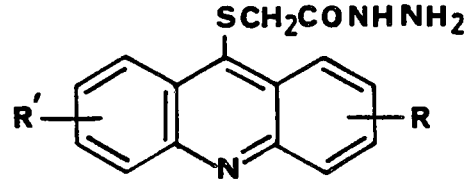


Diğer bir çalışmada V.K.Ahluwalia ve arkadaşları (57), benzotiyazol-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidinin hidroksi aromatik aldehydlerle oluşturduğu hidrazon ara ürününü polifosforik asid karşısında siklize ederek 3-(benzotiyazol-2-iltiyo)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-on türevlerini sentez etmişlerdir. Aynı bileşikleri (benzotiyazol-2-ilmerkapt)asetik asid potasyum tuzu ile o-hidroksi aromatik aldehydleri, asetik asid anhidridi karşısında kondanse etmek suretiyle de elde etmişlerdir.

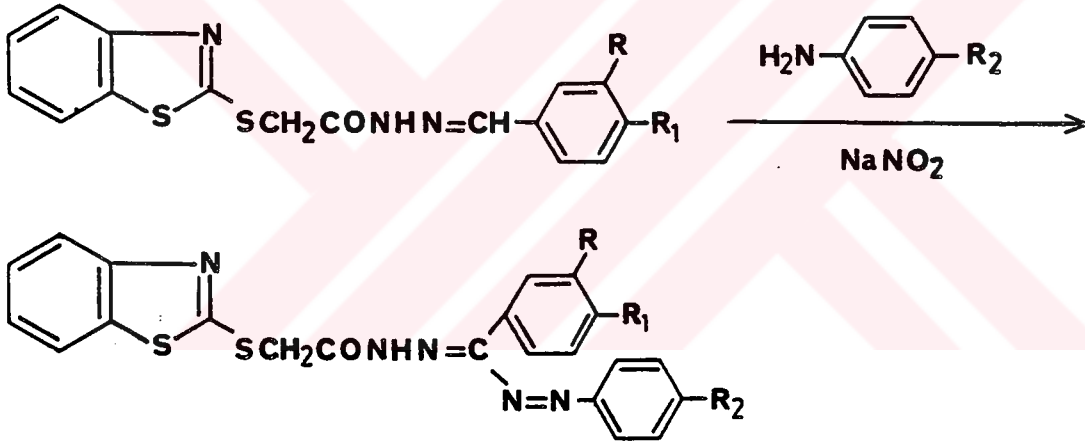


A.A.Martynovskii ve arkadaşları (58), 9-kloro-2-metoksiakridin ve tiyüreden hareketle elde ettikleri 2-metoksiakridin-9-tiyonu etil iyodoasetat ile etkileştirerek (akridinil)tiyoasetik asid etil esterini sentez etmişler, bu ester türevini önce hidrazin hidrat sonra aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlar ve analjezik aktivitelelerini incelemişlerdir.

Daha sonra A.A.Martynovskii ve B.A.Samura (59), klor, metoksi, etoksi, metil ve nitro süstitüe akridinil-9-merkaptosasetik asid hidrazidinin analjezik, antiinflamatuvar etkilerini incelemiş ve yapı-aktivite ilişkilerini araştırmışlardır.



1989 da M.I.Husain ve V.Kumar (60), (2-benzotiyazoliltiyo)asetik asid hidrazidini değişik aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazon türevlerini ve bu bileşikleri aromatik aminlerle sodyum nitrit karşısında reaksiyona sokarak azo-bileşiklerini hazırlamışlar ve antihelmintik etkilerini araştırmışlardır.



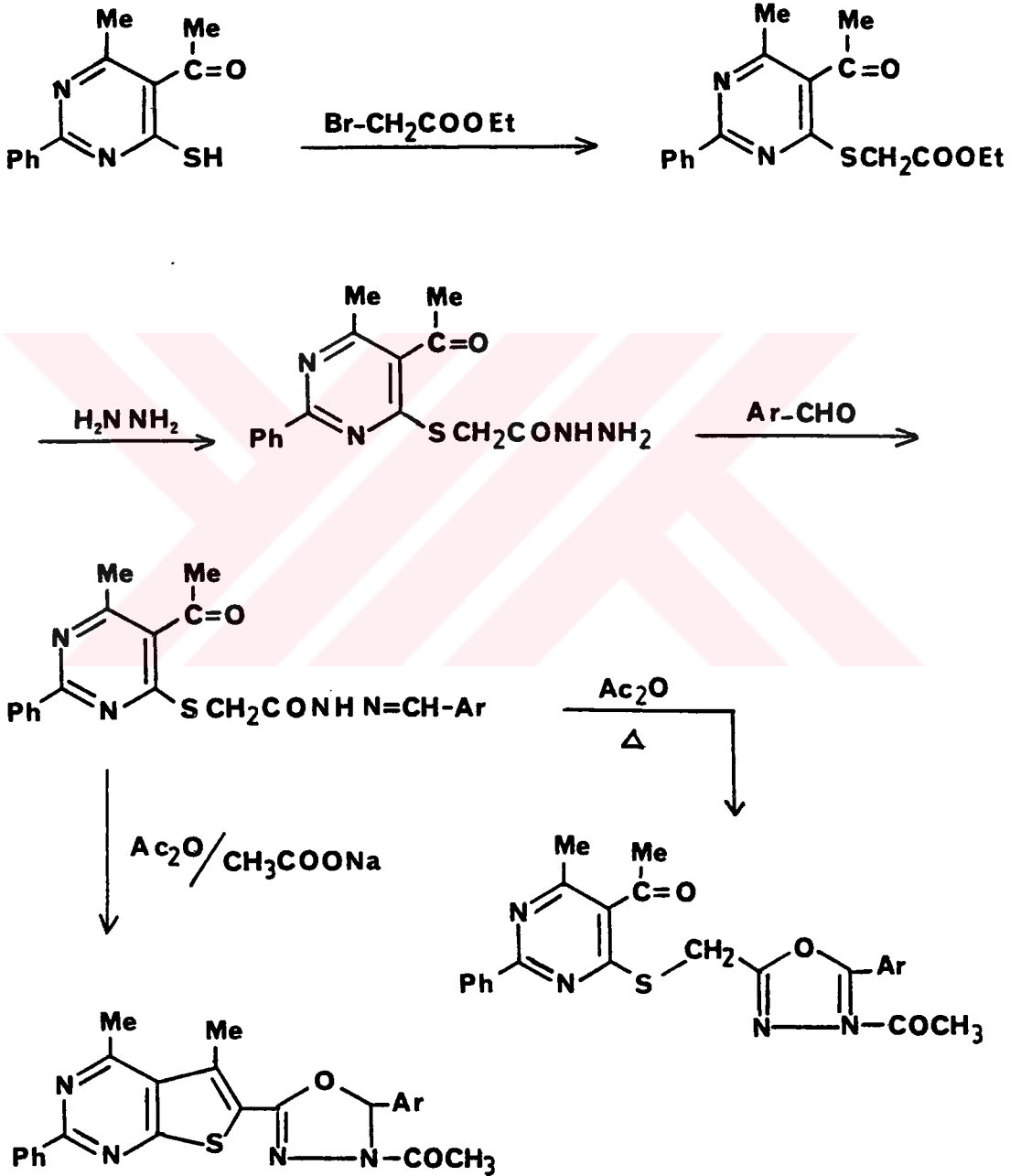
R = H , OH , NO₂

R₁ = H , OCH₃ , Cl

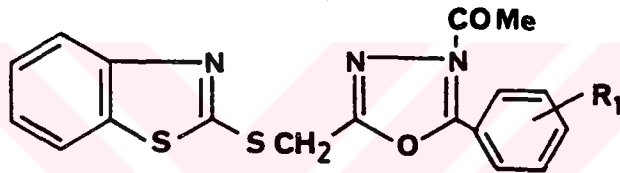
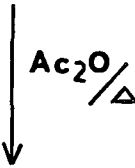
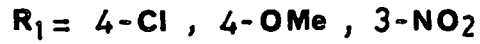
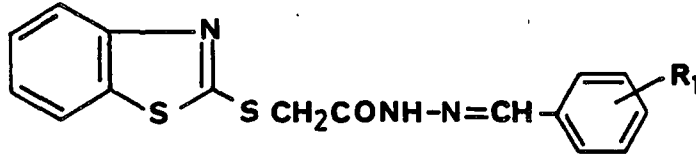
R₂ = CH₃ , OH , COOH , Cl , NO₂

Aynı yıl S.El Bahaie (61) 4-merkpto-6-metil-2-fenil-5-asetilpirimidin'i etil bromoasetat ile alkali ortamda soğukta etkileştirerek 4-karbetoksimetilmerkpto-6-metil-2-fenil-5-asetilpirimidini ve bu bileşiğin hidrazin hidratla reaksiyonundan hidrazid türevini elde etmişlerdir. Hidrazidi aldehidlerle

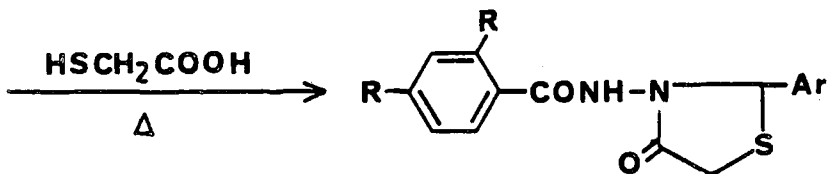
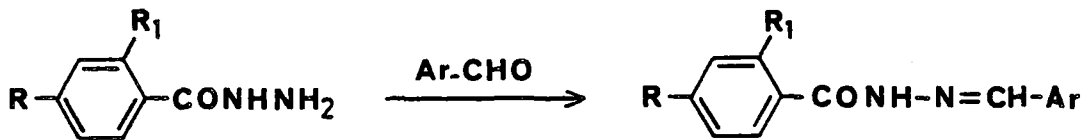
kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını kazanmışlar, bu bileşikleri bir yandan asetik anhidrid ile kaynatarak oksadiazolin-2-ilmetil merkaptopirimidinlerin öte yandan asetik anhidridi ile sodyum asetat karşısında ısıtarak oksadiazoliniltienopirimidinlerin sentezini yapmışlardır.



K.M.Youssef ve S.El-Meligie (62), 2-merkaptobenzotiyazolden hareketle (2-benzotiyazoliltiyo)asetik asid hidrazid-hidrazonlarını, asetik asid anhidridi ile ısıtarak oksadiazolin türevlerini hazırlamışlar, antimikrobiyel etkilerini araştırmışlardır.

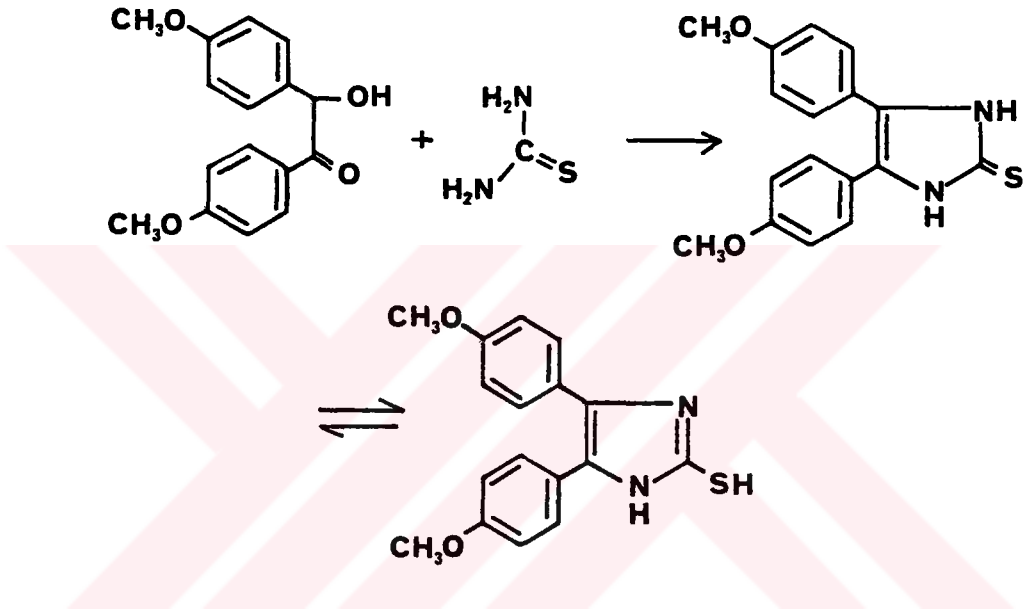


Hidrazid-hidrazonlarla ilgili çalışmalara devam edilmiş; 1990 da M.M.Dutta ve arkadaşları (63) 2,4-dikloro- ve 2-klorobenzhidrazidden antibakteriyel etkili hidrazid-hidrazonlar sentez etmişler ve bu bileşikleri merkaptoasetik asidle Dean-Stark su tutma cihazında kuru benzen içinde kaynatarak tiyazolidinon türevlerini hazırlamışlar ve antibakteriyel etkileri olduğunu saptamışlardır.



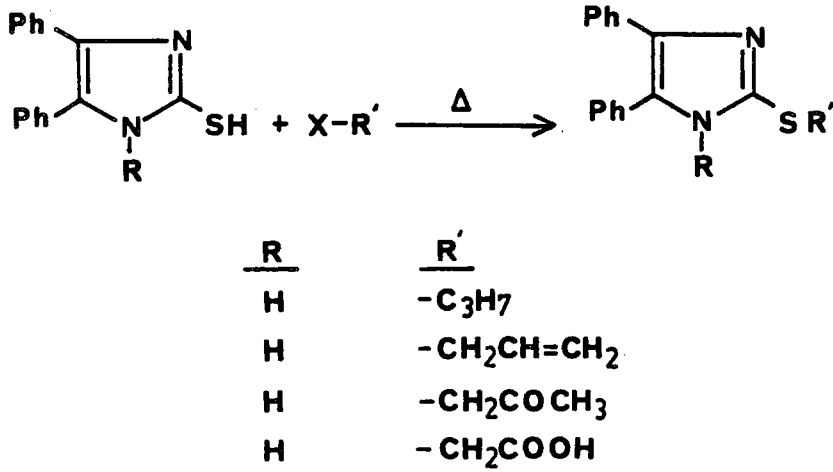
3. 4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)İMİDAZOL-2-TİYON TÜREVLERİ

Çalışmamızın ilkel maddesini oluşturan 2-merkпто-4,5-bis (4-metoksifenil)imidazol ilk kez 1894 de R.Anschütz ve K.Schwickerat (64) tarafından, anisoin ile tiyüenin basınç altında ısıtılması ile elde edilmiştir.



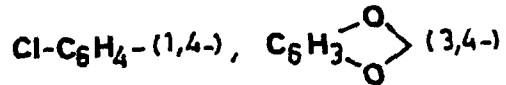
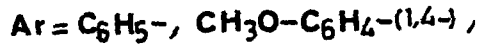
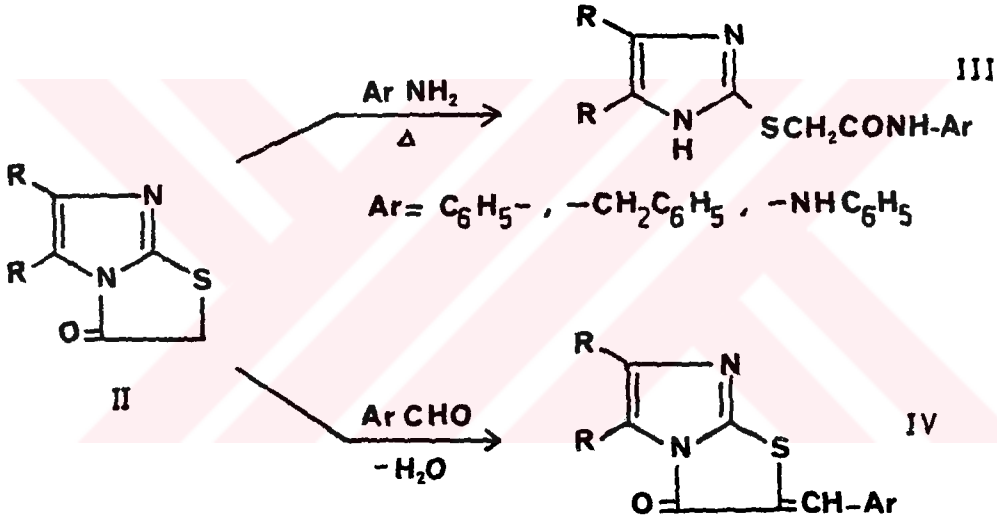
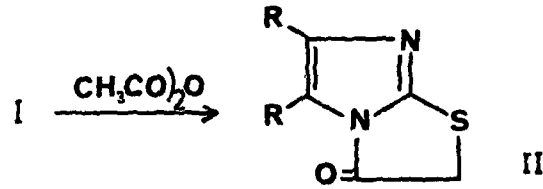
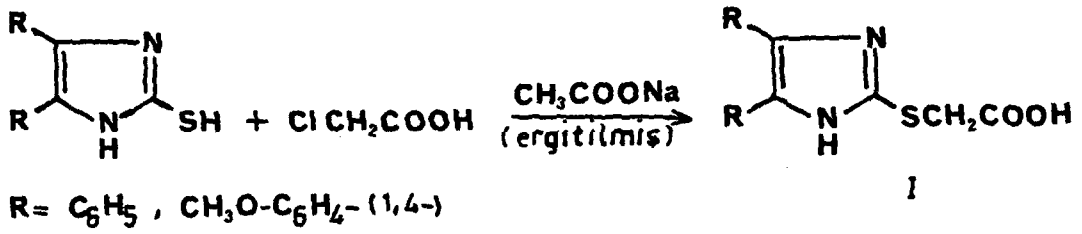
Daha sonra W.Klose ve arkadaşları (65) bu yöntemi modifiye ederek DMF li ortamda anisoini amonyum tiyosiyanat ile 2 saat kaynatmak suretiyle, aynı maddeyi %72 verimle kazanmışlar; 1985 de P.E.Bender ve arkadaşları (66) anisoin ve tiyüenin 1-hekzanoldeki karışımını 3 saat Dean-Stark cihazı ile kaynatarak %53 verimle 4,5-dianisil-2-merkптоimidazolü elde etmişlerdir.

Yaptığımız araştırmalardan 4,5-diarilsübstitüeimidazol-2-tiyol türevi 4,5-diarilsübstitüe-2-merkптоasetik asid ve türevleri ile ilgili literatürde pek fazla çalışma bulunmamaktadır. 1948 de M.V.Bhatt ve arkadaşları (67) simpatomimetik etkili olabileceği düşüncesi ile 2-merkпто-4,5-difenilimidazolü etanollü ortamda alkil halojenürlerle reasyona sokarak aşağıda formülü verilen bir seri maddenin sentezini yapmışlardır.



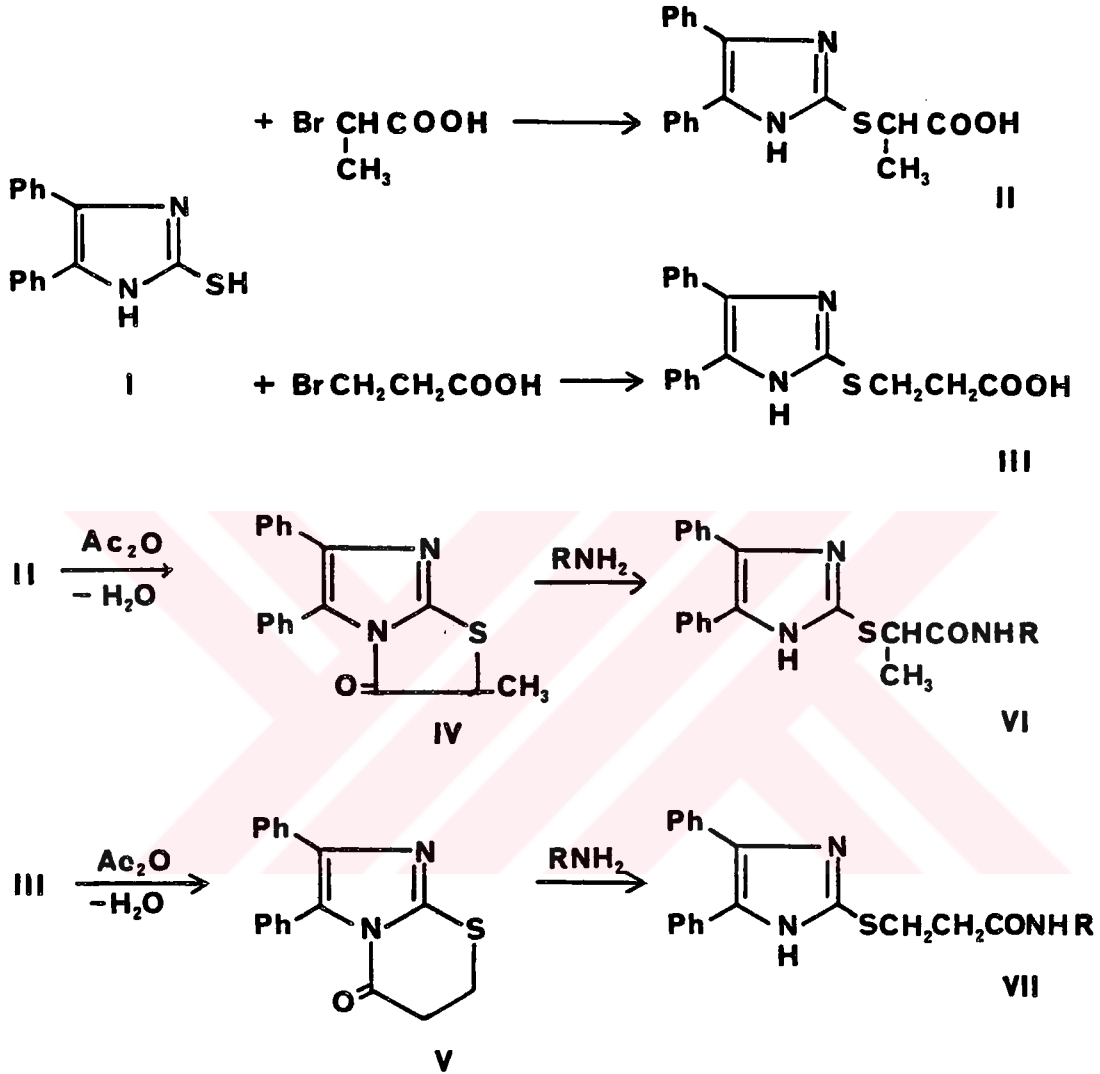
Bunu izleyen yıllarda P.M.Kochergin ve arkadaşları (68) 4(5)-fenil ya da 4(5)-p-sübstitüefenil-2-merkaptimidazolü, kloroasetik asid veya bromoasetik asid ile etkileştirerek 4(5)-fenil ya da [4(5)-(p-sübstitüefenil)-2-imidazolil] merkaptoasetik asidlerin ve benzer şekilde 4,5-disübstitüeimidazol-2-ilmerkaptoasetik asid türevlerinin sentezlerini yapmışlardır. Diğer bir çalışmalarında (69), bir önceki araştırmalarında elde ettikleri 4-sübstitüe veya 4,5-disübstitüeimidazol-2-ilmerkaptoasetik asidlerin esterlerini hazırlayıp bu bileşiklerini hidrazin hidrat ile etkileştirerek hidrazid türevlerini elde etmişlerdir. Ester türevlerinin asetik asid anhidridi ile reaksiyonundan 1-asetil türevlerini, asid türevlerinin anhidridlerle reaksiyonundan ise 5- ya da 5,6-disübstitüeimidazo[2,1-b]tiyazol-3-on bileşiklerini (70) kazanmışlardır.

A.Mustafa ve arkadaşları (71) 4,5-diarilsübstitüe-2-merkaptimidazolün kloroasetik asid ile reaksiyonundan oluşan 4,5-diarilsübstitüeimidazolil-2-merkaptoasetik asidi (I) asetik anhidrid ile ısıtmak suretiyle 4,5-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazol-3-on (II)'un sentezini yapmışlar elde ettikleri bu bileşikleri bir yandan aromatik aminlerle reaksiyona sokarak anilid türevlerini (III) öte yandan aldehidlerle asetik anhidrid karşısında kondanse ederek iliden türevlerini (IV) hazırlamışlardır.



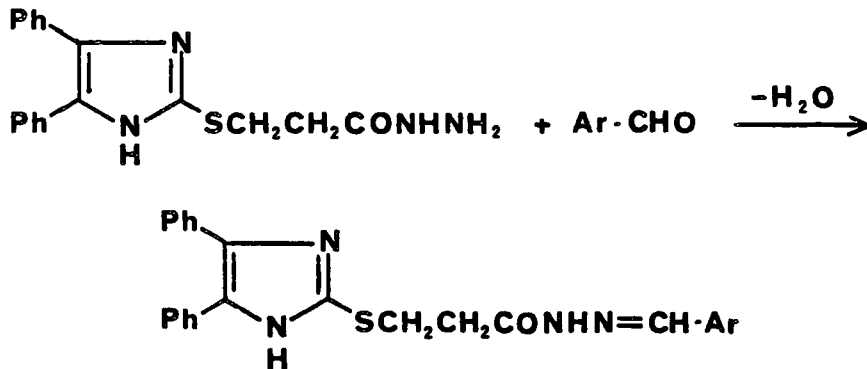
M.I.Ali ve arkadaşları (72) bir önceki çalışmaya benzer şekilde, 4,5-difenil-2-merkaptimidazolü (I) 2- ve 3-bromopropiyonik asid ile etkileştirip 2- ve 3-(4,5-difenilimidazol-2-iltiyo)propiyonik asidleri (II ve III) hazırlayarak bu bileşikleri asetik anhidrid ile siklize etmek suretiyle sırasıyla 2-metil-5,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazol-3-on (IV) ve 6,7-difenil-2,3-dihidro-4H-imidazo[2,1-b]-1,3-tiyazin-4-on

(V) u elde etmişler; son iki maddenin hidrazin ve aminlerle reaksiyonundan hidrazid ve amidleri, (VI ve VII) hidrazidlerin aldehidlerle kondensasyonundan da hidrazid-hidrazon bileşiklerini hazırlamışlardır.



R = H, NH₂, Ph, C₆H₅NH-,

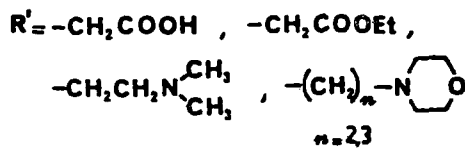
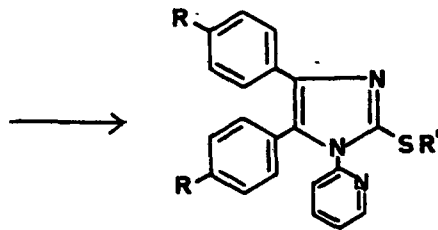
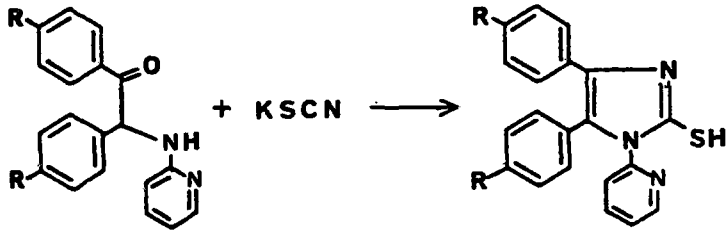
CH₃O-C₆H₄-(1,4-)



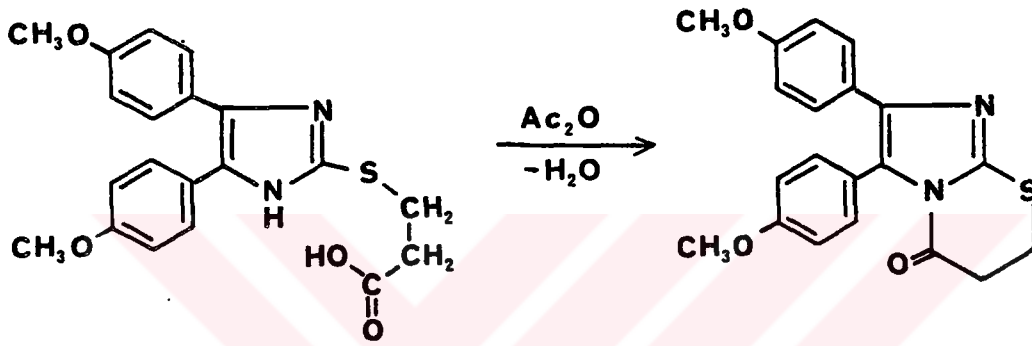
Ar = C₆H₅, NO₂-C₆H₄-(1,3-), CH₃O-C₆H₄-(1,4-), Cl-C₆H₄-(1,4-)

1973 de J.Mohan ve arkadaşları (73) 4,5-difenil-2-merkaptimidazolü α -kloropropiyonik asid, β -bromopropiyonik asid ve α -haloketon ile reaksiyonundan oluşan bileşik asetik anhidrid ile siklize ederek sırasıyla imidazo[2,1-b]tiyazol-3-on, imidazo[2,1-b]tiyazin-4-on ve imidazo[2,1-b]tiyazol türevlerini elde etmişler; aynı araştırmacılar diğer bir çalışmada (74) 4,5-dimetil-2-merkaptimidazolü, α -haloketonlarla etkileştirerek 2-aroilmetiltiyoiimidazolleri ve bu bileşiklerden siklizasyon ile 3-aril-5,6-dimetilimidazo[2,1-b]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. 1977 de A.K.Bagryi ve arkadaşları (75) 4,5-difenil/4 (5)-p-nitrofenil-2-merkaptimidazolü β -bromopropiyonik asid ya da etil esteri ile reaksiyona sokarak imidazolilmerkaptopropiyonik asid ve esterlerini ve bu bileşikleri de siklize ederek imidazo[2,1-b]tiyazinon türevlerini hazırlamışlardır.

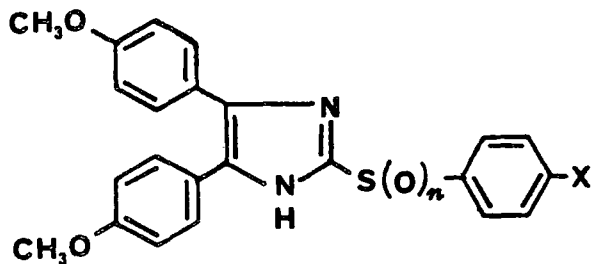
B.Lablanche ve arkadaşları (76) α -(2-piridilamino) desoksibenzoin ya da desoksianisoin ve potasyum tiyosiyanatdan hareketle sentezlenen 4,5-disübstitüe-2-merkaptol-1-(2-piridil)imidazol türevlerinin analjezik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.



1978 de R.P.Gupta ve H.K.Pujari (77) 2-merkpto-4,5-dianisilimidazolün monokloroasetik asid ile reaksiyonundan oluşan 4,5-dianisilimidazol-2-merkptoasetik asidi asetik anhidrid ile siklize ederek 5,6-dianisilimidazo[2,1-b]tiyazol-3(2H)-on'u hazırlamışlar, bakterisidal ve fungugisidal aktivitelerinin olduğunu saptamışlardır. Daha sonra 1979 da R.P.Gupta ve arkadaşları (78) 2-merkpto-4,5-dianisilimidazolün 3-bromopropiyonik asidle reaksiyonundan oluşan maddeyi asetik anhidridle ısıtmak suretiyle siklizasyonunu yapmışlardır.



4,5-Dianisilimidazol türevi ile ilgili diğer bir çalışmada da (79) imidazol halkasının 2-konumuna sikloalkiltiyo grubu süstitüe edilerek elde edilen bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri incelenmiş ve siklopropil türevinin en etkin olduğu belirlenmiştir. Daha sonra S.C.Cherkofsky (80) p-süstitüetiyofenolün siyanamid ile reaksiyonundan oluşan S-(p-süstitüefenil) isotiyoureyi α -bromodesoksianisoin ile etkileştirerek 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(4-süstitüefeniltiyo) imidazolleri sentez etmiş ve elde ettiği bu bileşikleri m-kloroperbenzoik asid ile okside ederek sülfonil türevlerini hazırlamış, sıçanlar üzerinde antienflamatuvar etkilerini incelemiş ve bu bileşiklerin aktif olduklarını saptamıştır.

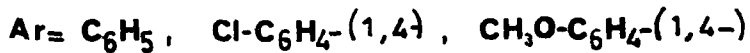
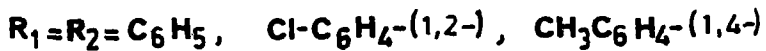
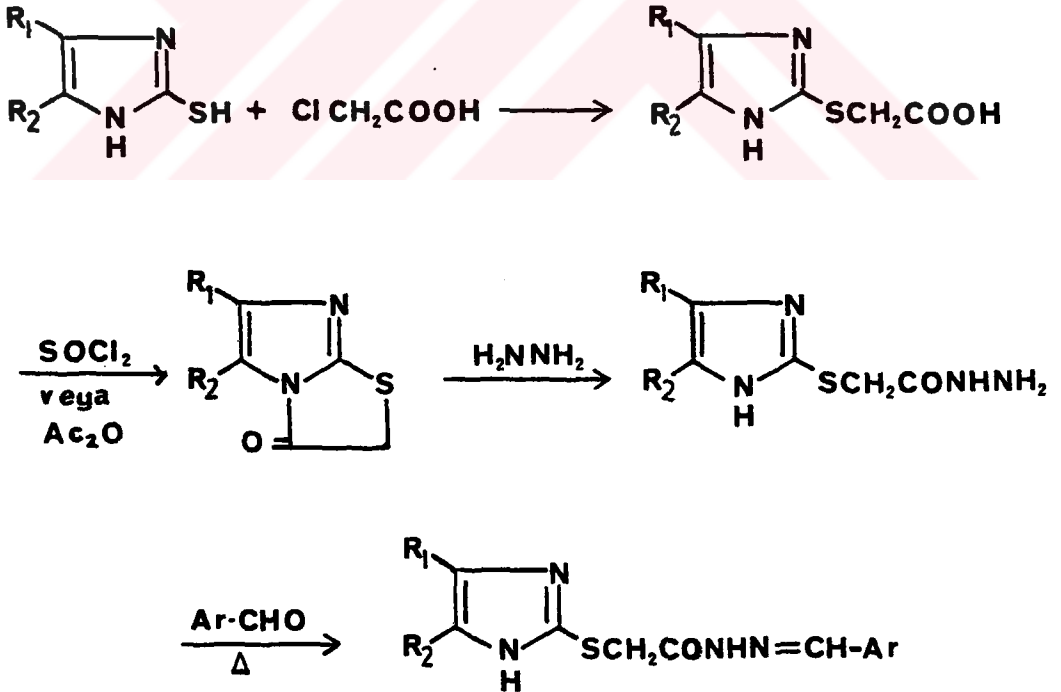


X = H, F, Cl, OCH₃

n = 0, 1, 2

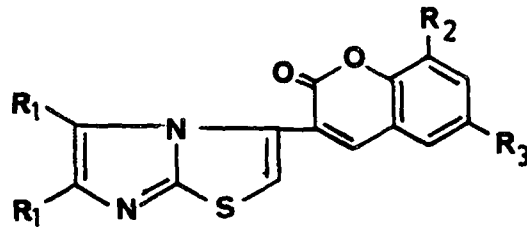
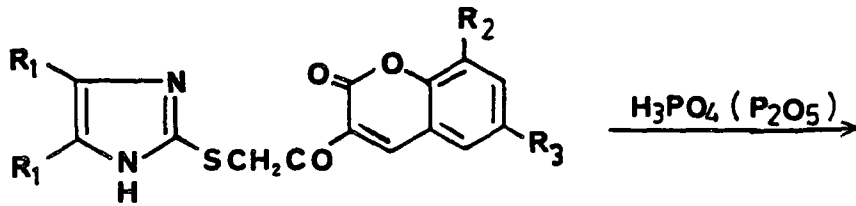
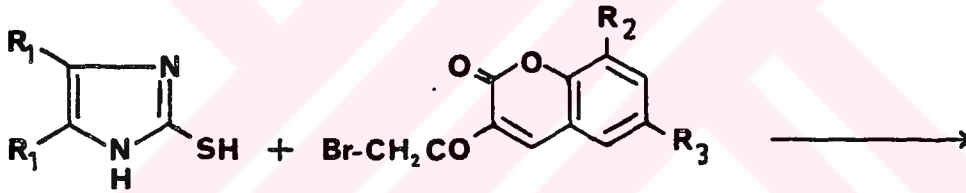
1983 de G.D.Gupta ve arkadaşları (81), 4,5-konumunda etil, propil ve p-metoksifenil grubu içeren 2-merkaptimidazol ve p-süstitüefenaçil bromürden elde ettikleri bileşikleri polifosforik asid karşısında siklize ederek 5,6-disüstitüe-3-arilimidazo[2,1-b]tiyazolleri sentez etmişler ve bunların antifungal etkilerini incelemişlerdir.

1988 de M.A.Salama ve arkadaşları (82) 4,5-diaril-2-merkaptimidazolün kloroasetik asid ile reaksiyonundan oluşan merkaptoasetik asid türevlerini SOCl_2 ya da asetik anhidrid ile siklize ederek süstitüeimidazo[2,1-b]tiyazolun yapısındaki bileşikleri elde etmişler ve bu bileşikleri aromatik aldehidlerle kondanse ederek ariliden türevlerini, amin ya da hidrazin ile etkileştirerek amid ya da hidrazidlerini hazırlamışlardır. Hidrazidleri de aldehidlerle kondanse ederek %70-85 verimle hidrazid-hidrazonlarını kazanmışlardır.



Aynı yıl J.Mohan ve arkadaşları (83) 4,5-bis(p-tolil)-2-merkaptimidazolü kloroasetik asid, β -bromopropiyonik asid ya da p-bromofenaçil bromür ile etkileştirerek sırasıyla 4,5-bis(p-tolil) imidazol-2-merkaptasetik asid, merkaptopropiyonik asid ve 2-(p-bromobenzoilmetiltiyo)-4,5-di(p-tolil)imidazolleri hazırlamışlar ve bu bileşikleri asetik anhidrid karşısında siklize ederek imidazo[2,1-b]tiyazonon, imidazo[2,1-b]tiyazinon ve imidazo[2,1-b]tiyazol yapısında bileşikler elde etmişler ve bunların antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmışlardır.

1989 da yapılan diğer bir araştırmada (84) 4,5-difenil/p-metoksifenil-2-merkaptimidazolün 3-(ω -bromoasetil) kumarin ile reaksiyonundan oluşan keton, polifosforik asid ile siklize edilerek imidazo[2,1-b]tiyazol türevleri hazırlanmıştır.



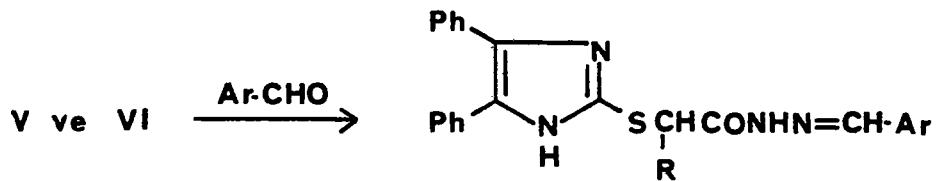
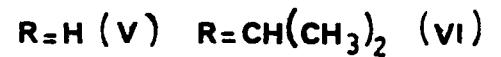
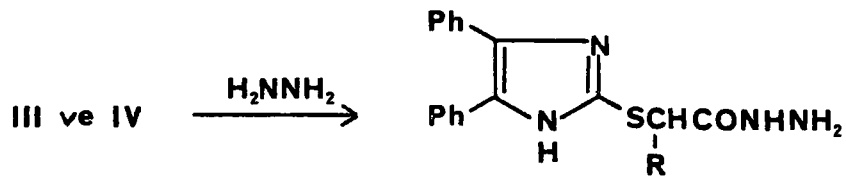
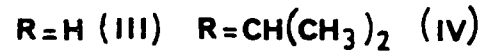
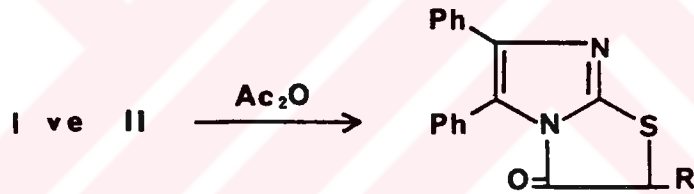
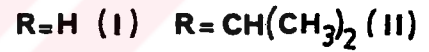
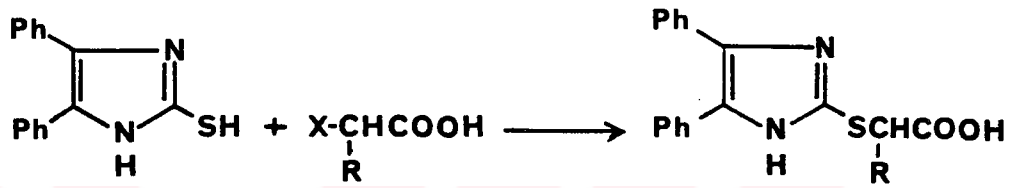
$R_1 = C_6H_5-, CH_3OC_6H_4-(p)$

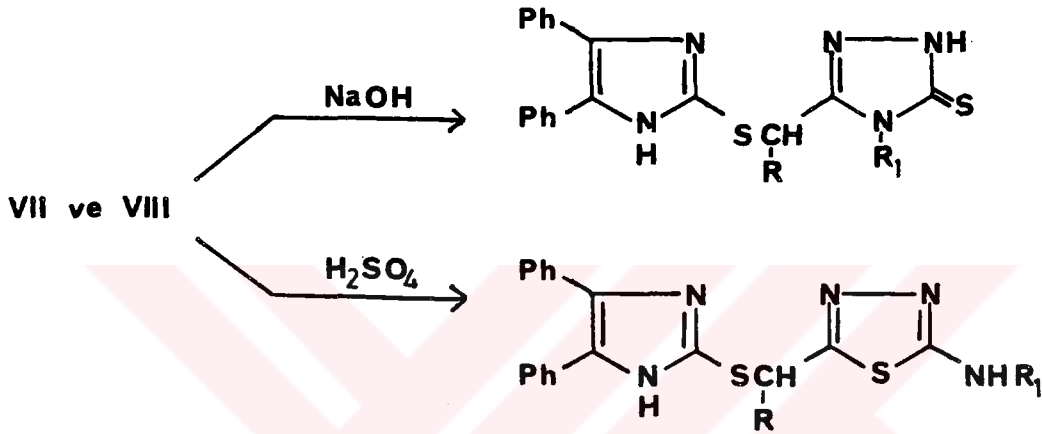
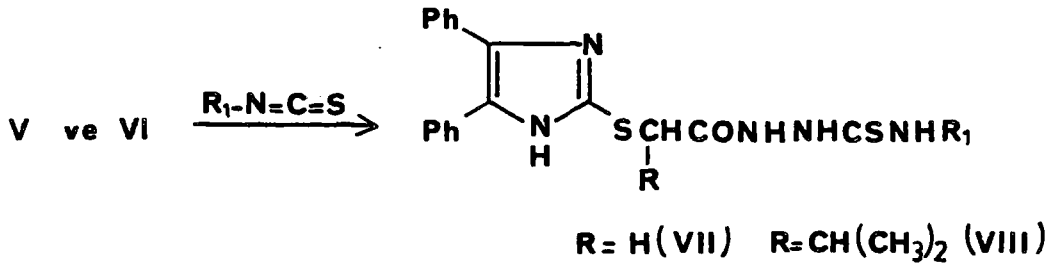
$R_2 = H$

$R_3 = H, Br$

$R_2 = OCH_3, R_3 = H$

1990 da A.Gürsoy ve arkadaşları (85) 4,5-difenilimidazol-2-iltiyoalkonoik asid hidrazidlerini sentezleyip aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazon türevlerini, isotiyosyanatlarla etkileştirerek tiyosemikarbazid bileşiklerini hazırlamışlar; tiyosemikarbazidleri asid ortamda siklize ederek tiyadiazol, alkali ortamda siklize ederek triazol türevlerini sentez etmişler ve antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir.





Aynı yıl A. Abdel-Aziz Mahfouz ve F.M. Elhabashy (86) bir yandan α -halojenodikarbonil bileşiklerinin diazonyum tuzu ile kenetlenme ürünü olan $R-CO-CX=N-NH-C_6H_5$ yapısındaki bileşikleri 4,5-difenil-2-merkaptimidazol (I) ile reaksiyona sokarak S-alkil türevlerini elde etmişler ve bunları siklizasyona uğratarak imidazo[2,1-b]tiyazollerini (II) elde etmişlerdir. Öte yandan 4,5-difenil-2-merkaptimidazolün α -halojeno etil asetoasetat ile etkileşmesinden oluşan maddeyi (III) fenildiazyonyum klorür ile kenetleyerek hidrazon türevlerinin (IV), III'ün polifosforik asit ile ısıtılmak suretiyle imidazo[2,1-b]tiyazolon (V) bileşiklerinin sentezini yapmışlar ve sonuncu maddeyi (V) aldehidlerle kondanse ederek sinnamoil türevlerini hazırlamışlar ve imidazotiyazollerin antifungal ve antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir.

DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ VE GEREÇLER

1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Anisoin (Aldrich-Chemie), Tiyoüre (Puro-Carlo Erba), Kloroasetik asid (Merck-Darmstadt), Asetik anhidrid (Merck-Darmstadt), Hidrazin hidrat (Fluka A.G), Benzaldehid (Merck-Schuchardt), 2-hidroksibenzaldehid (Riedel-de Haen AG), 4-metoksibenzaldehid (Merck-Schuchardt), 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (Merck-Schuchardt), 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid (Merck-Schuchardt), 4-dimetilaminobenzaldehid (Merck-Darmstadt), 4-florobenzaldehid (Fluka AG), 4-klorobenzaldehid (Merck-Schuchardt), 4-bromobenzaldehid (Merck-Schuchardt), 4-nitrobenzaldehyd (Fluka AG), Silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck-Darmstadt).

1.2. KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre	Shimadzu UV 2100S
Infrared Spektrofotometre	Perkin Elmer 577
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre	Bruker AC-200 FT
Kütle Spektrometre *	

* Pennsylvania State University (ABD), Sittingbourne Research Centre (İngiltere).

Elementel Analiz Aygıtı

Perkin Elmer EAL 240

Carlo Erba 1106

Erime Derecesi Aygıtı**

Büchi-Flawil/Schweiz

2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile (İTK), adsorban olarak 0.5mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklar S₁, S₂ ve S₃ çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde lekeler mor renk olarak gözlenmiştir.

S₁ : Aseton : Benzen (70:30)

S₂ : Aseton : Benzen (60:40)

S₃ : Benzen : Metanol : Asetik asid (79:14:7)

3. YÖNTEMLER

3.1. 4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-TİYON (A)

Literatürde (66) verilen yonteme göre çalışılarak 5.42g (20mmol) anisoin ve 3.04g (40mmol) tiyöüre 50ml DMF içinde 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılır. Bir gece bekletilir, çöken kısım süzülür, etanol ile yıkanır, 3.12-3.61 g (verim %50-58).

Sarı renkli iğne şeklinde billuri bir maddedir, e.d.267-9°C. Su, eter ve kloroformda çözünmez, kaynar etanolde çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁, R_f 0.94 (Anisoin, R_f 0.90; tiyöüre, R_f 0.63).

** Erime dereceleri düzeltilmemiştir.

Spektral Bulgular :

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$, 281 nm (ϵ :19243); 236 nm (ϵ :16368); 202 nm (ϵ :40891) (100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

UV $\lambda_{\text{maks}}^{0.1N \text{ NaOH}}$, 305 nm (omuz); 276 nm (ϵ :9744); 233 nm (ϵ :10087); 214 nm (ϵ :10837) (100 ml de 1 mg madde içeren 0.1 N NaOH çözeltisi).

IR (KBr) ν maks. 3260, 3150 (imidazol, bağ yapmış NH gerilme bandı); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2968, 2910, 2840 ($-\text{OCH}_3$ grubu C-H gerilme bandı); 1612, 1575, 1512, 1498 (imidazol ve aromatik C=C gerilme bandı); 1455 ve 1393 (OCH_3 grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1245 ve 1028 (Ar- OCH_3 grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 1175 (C=S gerilme bandı); 835 (1,4-disüstitüe benzen) cm^{-1} .

3.2. [4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD (B)

Literatürde (85) verilen yönteme göre çalışılarak 15.6 g (0.05 mol) 4,5-bis (4-metoksi fenil)-1H-imidazol-2-tiyon, 4,5 NaOH'in 100 ml çözeltisi ve 150 ml etanol karışımında süspande edilir. Kaynaya kadar ısıtılır. 4.7 g (0.05 mol) kloroasetik asid ilave edilerek 3 saat kaynatılır, ortama 1g NaOH ve 1g kloroasetik asid ihtiva eden bir miktar daha çözelti ilave edilir, 2 saat kaynatılır. Ortama 200 ml su ilave edilerek 1 gece bekletilir, çöken kısım süzülerek ayrılır (Bu çökelti ile ilk basamaktan gelen kirlilikler atılmış olur), süzüntü seyreltik HCl ile hafif asidlendirilir, çöken madde süzülerek ayrılır, 14g. (Verim %76).

Beyaz kristalize maddedir. e.d 177-80°C. Su ve eterde çözünmez. Kaynar etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₃, R_f 0.15 (A maddesi, R_f 0.52; kloroasetik asid, R_f0).

Spektral Bulgular :

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$, 279 nm (ϵ :20669); 236 nm (ϵ :19521); 202 nm (ϵ :47376) (100 ml de 1mg içeren etanollü çözelti).

UV $\lambda_{\text{maks}}^{0.1N \text{ NaOH}}$, 300 nm (omuz); 280 nm (ϵ :15594); 237 nm (ϵ :15112); 214 nm (ϵ : 15779) (100 ml de 1 mg madde içeren 0.1N NaOH çözeltisi).

IR (KBr) ν maks. 3120 (imidazol, bağ yapmış N-H gerilme bandı); 3040 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2940, 2836 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1610 (Karboksilat C=O gerilme bandı); 1570, 1543, 1517 (aromatik C=C gerilme bandı ve imidazol C=N gerilme bandı); 1460 ve 1360 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı) 1436 (-CH₂- grubu C-H eğilme bandı); 1245 ve 1025 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitübenzen) cm⁻¹

3.3. 5,6-BİS (4-METOKSİFENİL) İMİDAZO[2,1-b]TIAZOL-3-ON (C)

Literatürde (71) verilen yönteme göre çalışılarak 11g (0.03mol) [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptoa- setik asid (B), 20 ml asetik anhidrid ile 1 saat ısıtılır, bir gece beklettikten sonra soğuk suya yavaş yavaş ilave edilir. Oluşan çökelti etanolden billurlandırılır. 8.2g (Verim %78.8)

Kahverengi iğne biçiminde billuri bir maddedir. e.d. 181-3^oC. (Lit.71 de 186^oC). Su ve eterde çözünmez, kloroformda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

Kromatografi : Sistem S₃, Rf 0.62 (B maddesi, Rf 0.15; Asetik anhidrid, Rf 0).

Spektral Bulgular

UVλ^{EtOH}_{maks}, 250 nm (ε:25338); 201 nm (ε:44579); 192 nm (ε:17856)(100 ml de 1mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)ν_{maks}. 3430 (imidazol N-H gerilme bandı); 3040 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2940, 2836 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1610 (karboksilli asid C=O gerilme bandı); 1570,1515,1490 (aromatik C=C gerilme ve imidazol C=N gerilme bandı); 1460 ve 1360 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1436 (-CH₂-grubu C-H eğilme bandı); 1245 ve 1025 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 830 (1,4-di-sübstitüe benzen) cm⁻¹.

3.4. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD HİDRAZİDİ ELDE EDİLİŞ YÖNTEMİ

5 mmol 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiazol-3-on (C) ve 10 mmol hidrazin hidrat, 10 ml etanolde 20 dk kaynatılır, soğutulduktan sonra süzülüp etanolden billurlandırılır.

3.5. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD ARİLİDENHİDRAZİDLERİN GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMİ

0.01 mol [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptasetik asid hidrazidi, 20 ml etanolde sıcakta çözülüp, 0.01 mol aldehid ilavesiyle 5 saat su banyosunda ısıtılır. Reaksiyonun yürüyüşü III, V ve VI maddelerinde S₂ sistemi kullanılarak; II, IV, VII, VIII, IX, X ve XI maddelerinde S₁ sistemi kullanılarak İTK'da kontrol edilmiştir. Soğutulunca oluşan çökelti, süzülüp etanolle iki kez billurlandırılır. Verim hammadde üzerinden yapılmıştır.

4. MADDELERİN ELDE EDİLİŞLERİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1.[4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD HİDRAZİD (I)

1.76 g (5 mmol) 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiazol-3-on ve 0.5 ml (10 mmol) hidrazin hidrattan 3.4 de verilen yöntemle göre hazırlanır. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 1.85 g (verim %97).

Beyaz renkli kristalize billurlar, e.d. 127-31°C su, eter, kloroform ve sikloheksanda çözünmez. Kaynak etanolde çözünür.

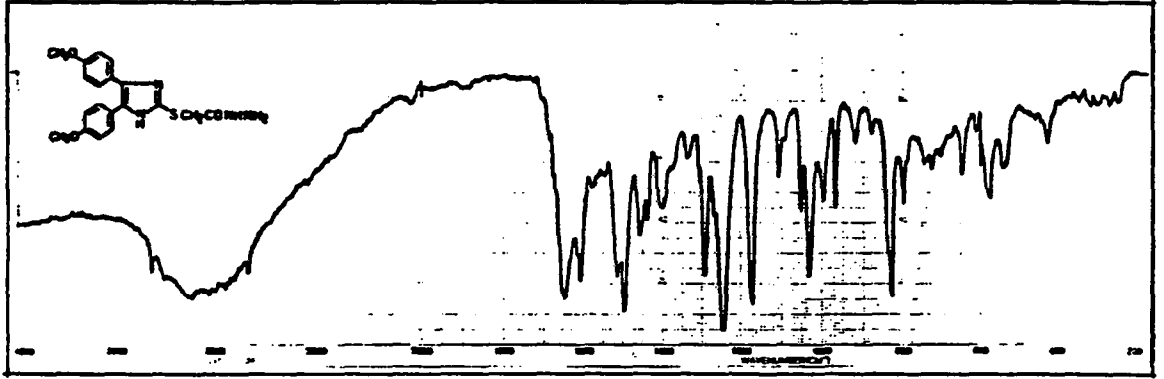
Kromatografisi : Sistem S₁, R_f 0.5 (5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiazol-3-on, R_f 0.75)..

Spektral Bulgular :

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$. 280 nm (ϵ :16300); 237 nm (ϵ :16415); 203 nm (ϵ :39443)(100 ml de 1mg madde içeren etanollü çözelti).

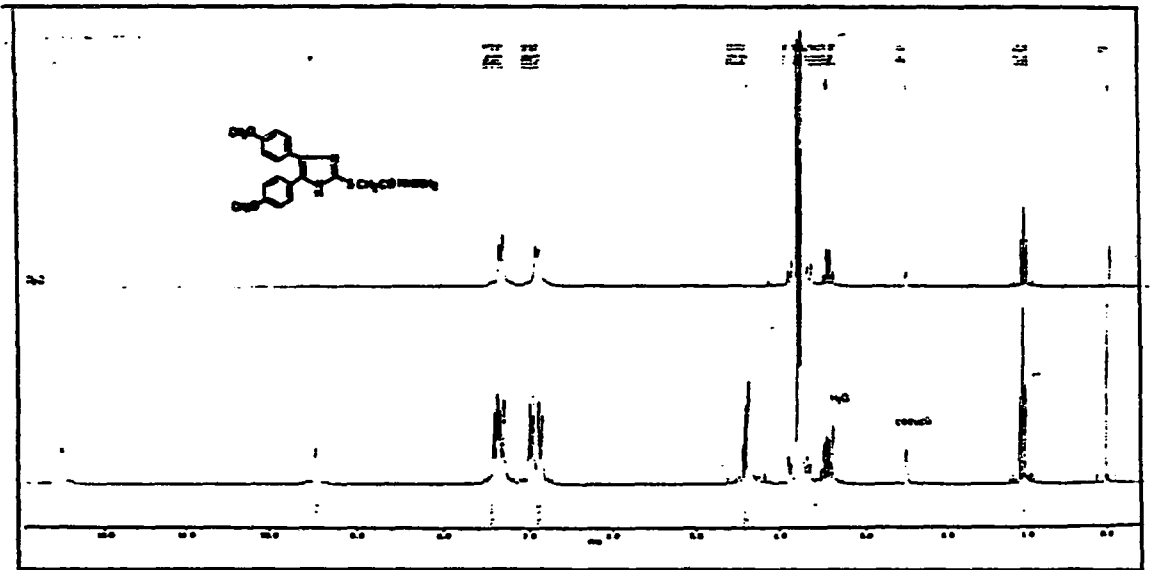
UV $\lambda_{\text{maks}}^{0.1N \text{ NaOH}}$,297 nm(omuz);281 nm (ϵ :15414); 236 nm (ϵ :15414) 214 nm (ϵ :15145) (100 ml de 1 mg madde içeren 0.1 N NaOH çözeltisi).

IR (KBr) ν_{maks} . 3320, 3260, 3140 (imidazol ve hidrazid grubu, bağlı NH gerilme bandı); 3032 (aromatik C-H gerilme bandı); 2945, 2900, 2830 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı) 1650 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1608, 1515, 1495 (aromatik C=C ve imidazol C=N gerilme bandı ve hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı) ; 1458 ve 1376 (OCH₃ grubu asim. ve sim C-H eğilme bandı); 1437 (-CH₂-grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı), 1242 ve 1031 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı) 830 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹.



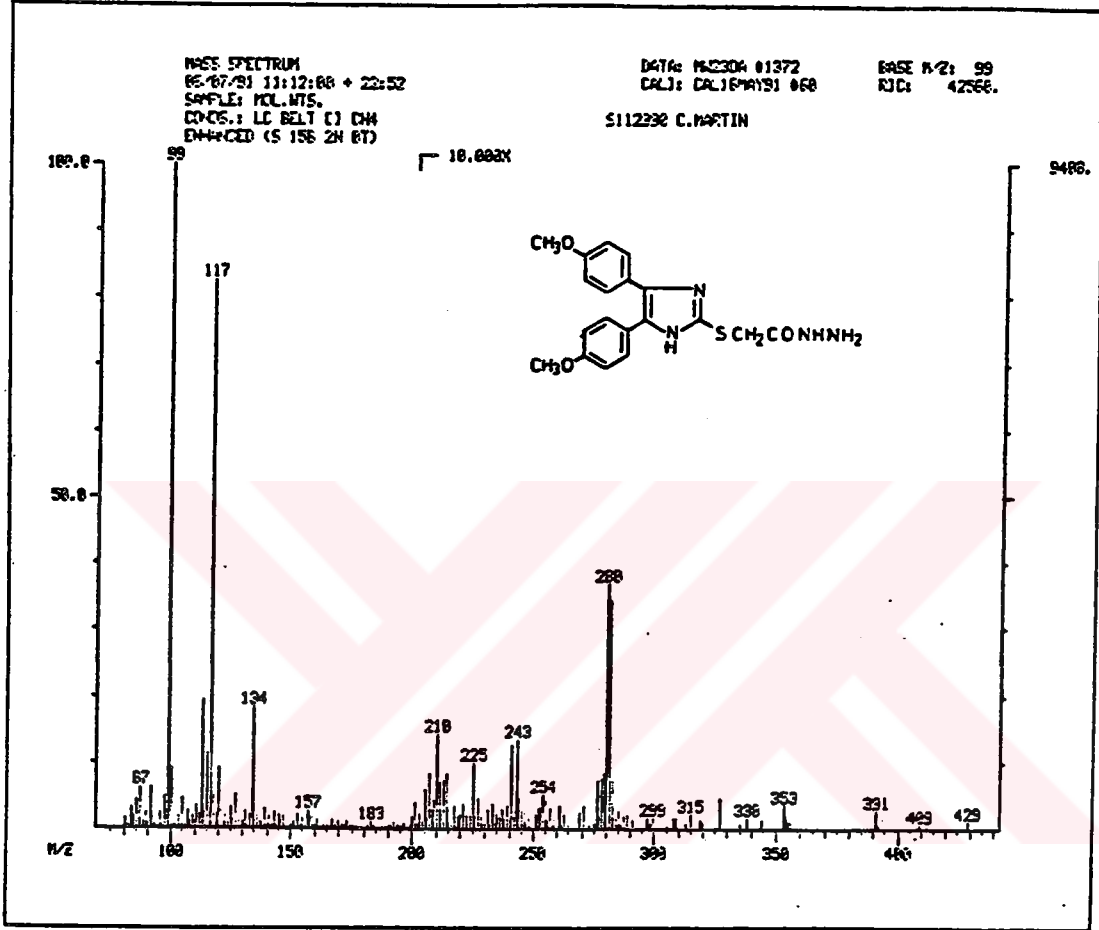
Şekil 1. Madde I'in IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ . 1.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 'in metil protonları, 3H, t, J: 6.98 Hz); 3.43 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 'in metilen protonları, 2H, q); 3.74 ve 3.77 (anisil artığı metoksi protonları, 6H, s); 4.34 ve 4.36 (SCH_2 grubu protonları, 2H, s); 4.38 ve 4.41 (NH_2 grubu protonları, 2H, s); 6.85 ve 6.96 (anisil artığının metoksi grubuna göre o-konumlarında fenil protonları, 4H, dd, J:8.63 Hz); 7.31 ve 7.38 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, dd, J:8.56 Hz); 9.43 (CONH grubu protonu, 1H, s); 12.50 (imidazol halkası NH protonu, 1H, s) ppm.



Şekil 2. Madde I'in NMR Spektrumu + D_2O

Kütle spektrumu (C.I) m/z : 353, 281, 280, 254, 253, 243, 242, 241, 240, 225, 210, 209, 134, 117, 116, 99 (temel pik).



Şekil 3. Madde I'in Kütle Spektrumu

Analiz : C₁₉H₂₀N₄O₃S. 1/2 C₂H₅OH için hesaplanan C:58.91
H:5.64; N:13.70. Bulunan : 58.80; H:6.21; N:14.01.

4.2. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD BENZİLİDENHİDRAZİD (II)

3.84g (0.01 mol) Madde I ve 1.06 g (0.01 mol) benzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. İki kez etanolden billurlandırılarak temizlenir, 2.9g (verim %63).

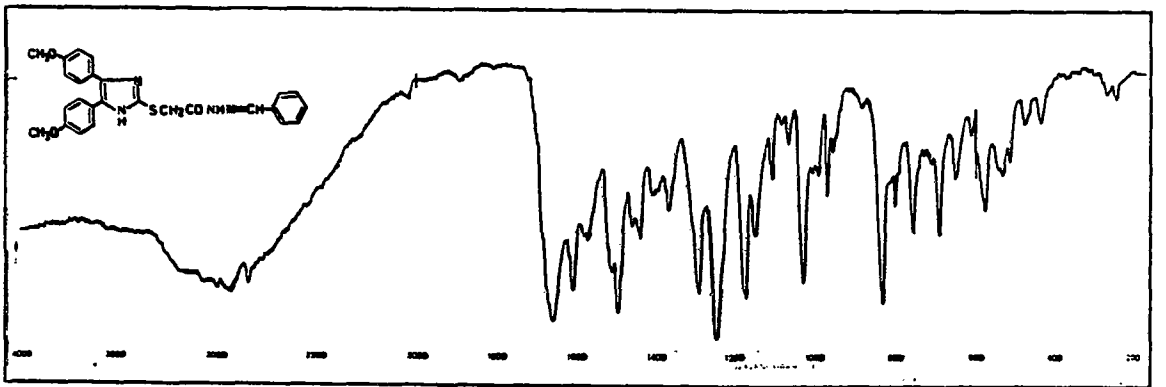
Beyaz renkli kristalize billurlar, e.d. 181-2°C. Su ve eterde çözünmez, soğuk kloroformda kısmen, sıcakta tamamen çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf. 0.69 (madde I, Rf 0.5, benzaldehid, Rf 0.72).

Spektral Bulgular :

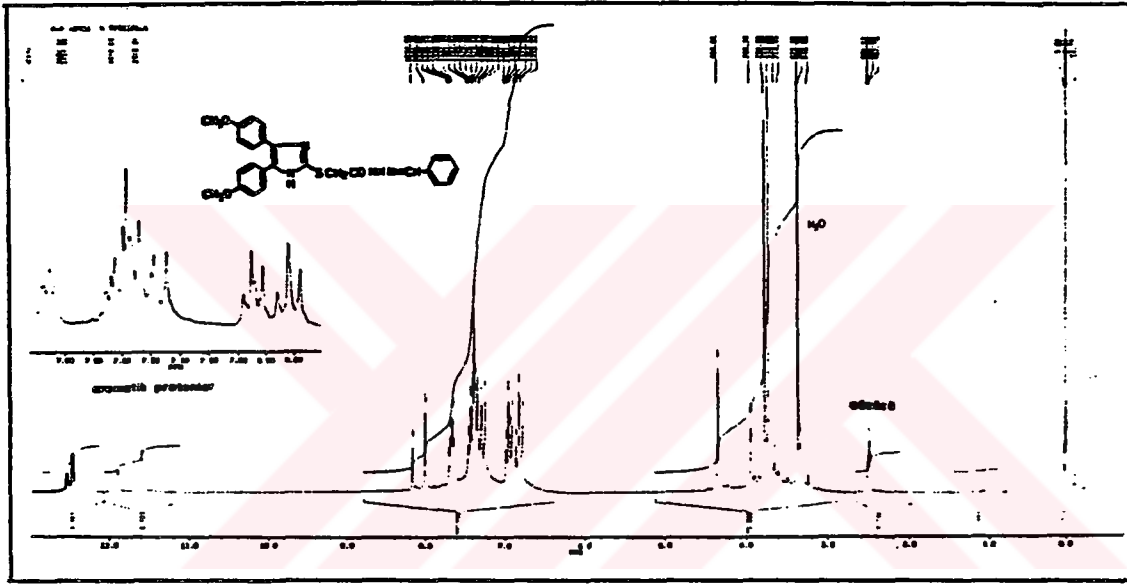
UV^{EtOH}_{maks} 282 nm (ε: 40405); 237 nm (ε:22494); 203 nm (ε: 56047)(100 ml de 1mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) \checkmark maks. 3180 (imidazol ve hidrazid grubu, bağlı N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2995, 2924 ve 2830 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı) 1655 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1609 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1570, 1510, 1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme ve hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1458 ve 1367 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1440 (-CH₂- grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1245 ve 1025 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe benzen); 752 ve 688 (monosüstitüebenzen) cm⁻¹.



Şekil 4. Madde II'nin IR Spektrumu

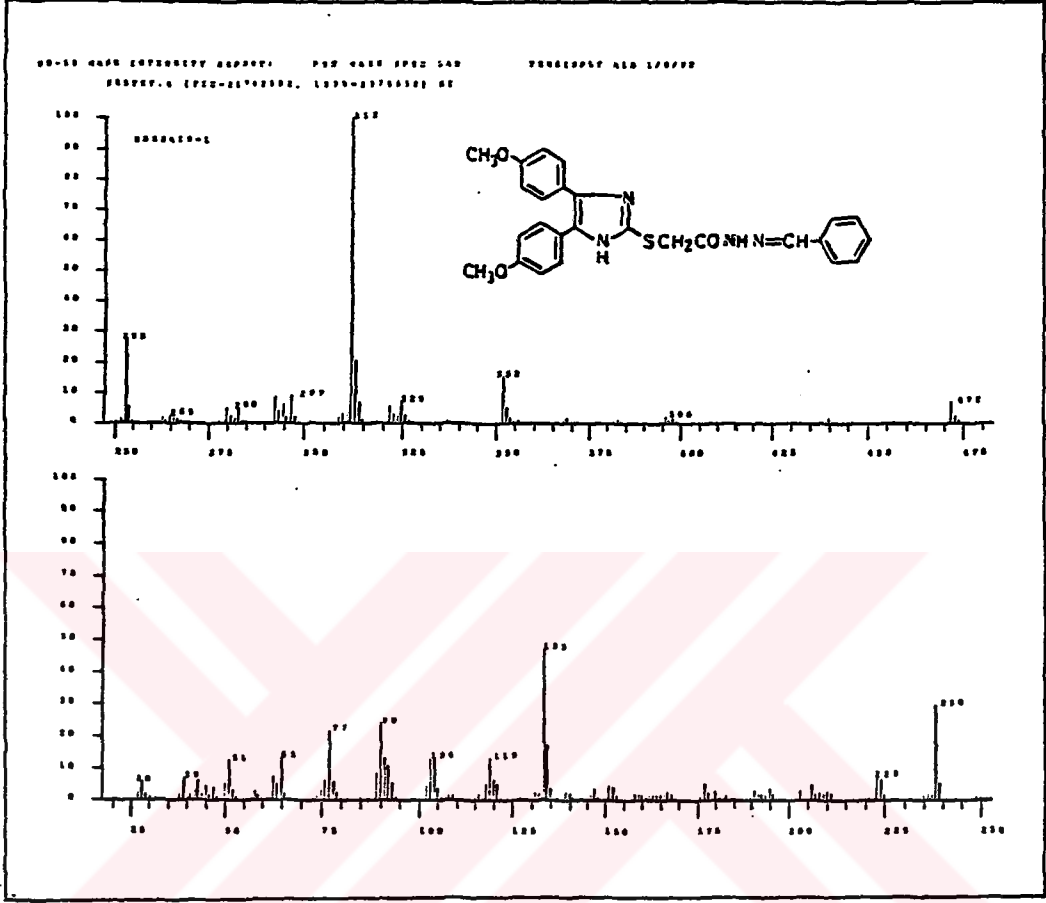
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(DMSO- d_6 /TMS)δ. 3.72 ve 3.77 (anisol artığı metoksi protonları, 6H, s); 3.94 ve 4.34 (SCH_2 grubu protonları, 2H, s); 6.79, 6.83 ve 6.93, 6.96 (anisol artığının metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H, dd, dd, J: 8.66, 7.85, 8.69, 7.98 Hz); 7.26 ve 7.35 (anisol artığının metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d,d, J: 8.67, 8.67 Hz); 7.39-7.69 (fenil protonları, 5H,m); 8.00 ve 8.16 ($-\text{N}=\text{CH}-$ grubu protonu, 1H,s); 11.58 ve 11.88 ($-\text{CONH}-$ grubu protonu, 1H,s); 12.46 ve 12.53 (imidazol halkası NH protonu, 1H, s)ppm.



Şekil 5. Madde II'nin NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (E-I) m/z : 472 (M^+), 396, 369, 353, 352, 326, 325, 313, 312 (temel pik), 297, 295, 280, 253, 238, 223, 195, 177, 165, 134, 133, 133, 120, 119, 104, 103, 102, 90, 89, 77, 76, 65, 63.

Analiz : $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan : C:66.08; H:5.11; N:11.85. Bulunan : C:66.63; H:5.22; N:11.49.



Şekil 6. Madde II'nin Kütle Spektrumu

4.3. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 2-HİDROKSİBENZİLİDENHİDRAZİD (III)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.22 g (0.01 mol) 2-hidroksibenzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak temizlenir, 3.1 g (verim %63.6).

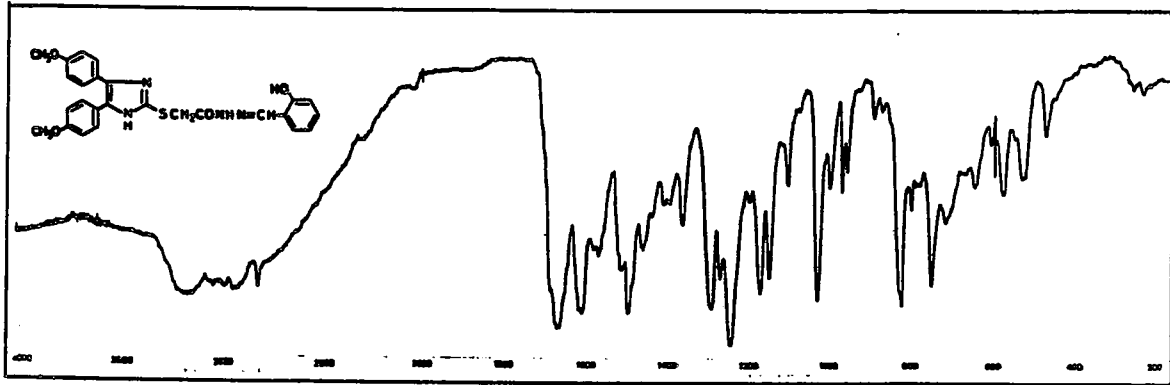
Beyaz renkli ince billurlar, e.d. 207-9°C. Su ve eterde çözünmez, kaynar kloroform ve etanolden çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂, Rf. 0.70 (madde I, Rf. 0.54; 2-hidroksibenzaldehid, Rf 0.78).

Spektral Bulgular :

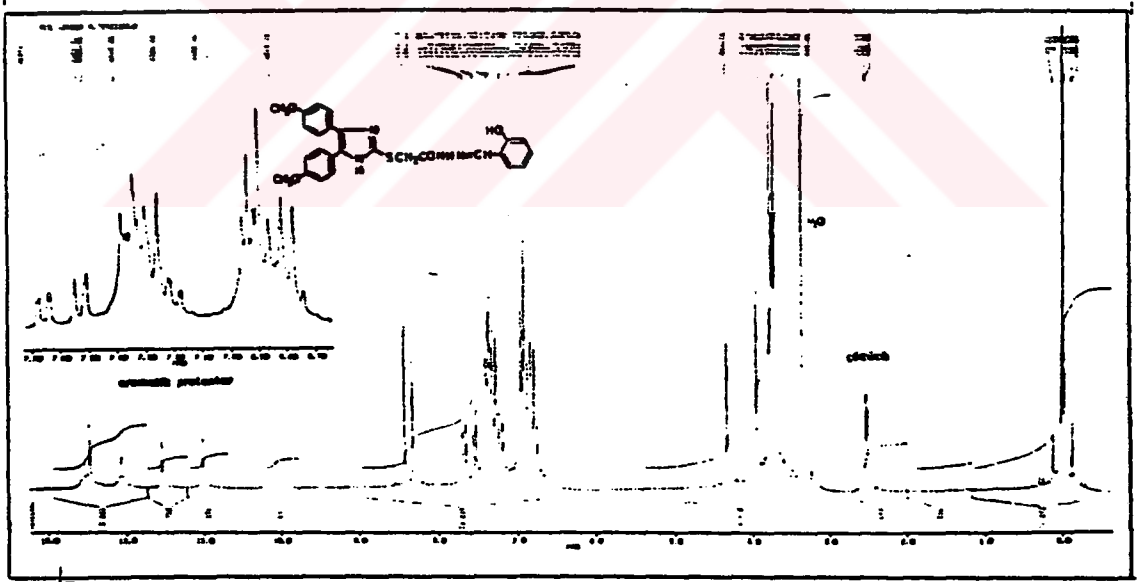
UV λ ^{EtOH}_{maks} . 320 nm (omuz); 292 nm (omuz); 281 nm (ε:35419); 233 nm (ε:29898); 203 nm (ε:56378) (100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3200 (intermoleküler hidrojen bağı oluşturmuş fenol O-H gerilme, imidazol ve hidrazid grubu bağlı NH gerilme kombine bandı); 3058 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960 ve 2830 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1670 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1615 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1610, 1570, 1515, 1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1460 ve 1364 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1437 (-CH₂ grubu eğilme bandı); 1362 ve 1170 (Ar-OH grubu C-O gerilme ve O-H eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1245 ve 1030 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 820 (1,4-disübstitüebenzen); 750 (1,2-disübstitüe benzen) cm⁻¹.



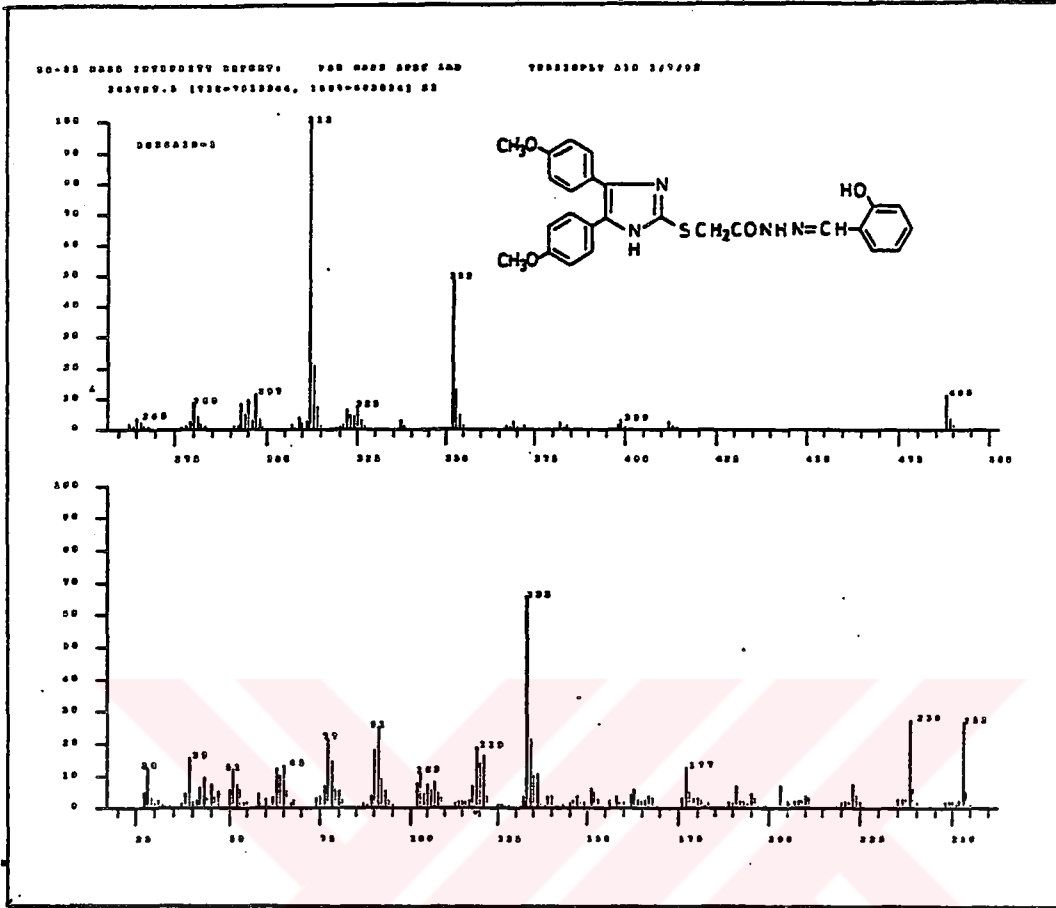
Şekil 7. Madde III'ün IR Spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(DMSO- d_6 /TMS) δ . 3.72, 3.74, 3.77 (anisil artığı metoksi protonları, 6H, s); 3.94 ve 4.32 (-SCH₂- grubu protonları, 2H,s); 6.84 ve 6.93 (anisil artığı metoksi grubuna göre o- konumlarındaki fenil protonları, 4H,dd,J: 8.76 ve 8.71 Hz); 6.92-7.40 (ariliden artığı OH grubuna göre o- ve p- konumlarındaki protonları ve m-konumundaki (C₄-H) protonu, 3H, m); 7.27 ve 7.36 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumlarında fenil protonları, 4H, d,d,J:8.62 ve 8.64 Hz); 7.52 ve 7.66 (ariliden artığı OH grubuna göre m-konumundaki fenil protonu, 1H dd, dd, J: 7.93, 1.2 Hz); 8.31 ve 8.41 (-N=CH grubu protonu, 1H, s) ; 10.06 ve 10.99 (Ar-OH protonu, 1H, s); 11.52 ve 12.05 (-CONH grubu protonu, 1H, s); 12.45 ve 12.51 (imidazol halkası NH protonu, 1H, s) ppm.



Şekil 8. Madde III'ün NMR Şpektrumu

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 488 (M⁺), 412, 369, 353, 352, 326, 325, 313, 312 (temel pik), 297, 295, 280, 253, 238, 238, 223, 195, 177, 165, 136, 135, 134, 133, 120, 119, 106, 104, 103, 102, 93, 91, 89, 77, 76, 65, 64, 63.



Şekil 9. Madde III'ün Kütle Spektrumu.

Analiz : $C_{26}H_{24}N_4O_4S$ için hesaplanan: C:63.91; H:4.95; N:11.46. Bulunan: C:64.24; H:4.98; N: 11.22.

4.4. [4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD 4-METOKSİBENZİLİDENHİDRAZİD (IV)

3.84g (0.01 mol) madde I ve 1.36 g (0.01 mol) 4-metoksibenzaldehyden 3.5 de belirtilen yönteme göre çalışılarak elde edilir.  r n etanolden billurlandırılarak temizlenir, 3.3 g (verim %66).

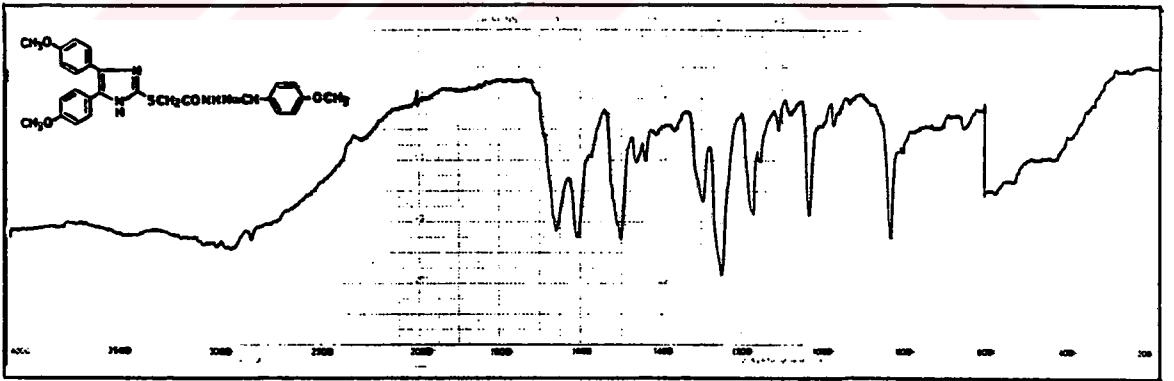
Beyaz renkli kristalize billurlar, e.d. 180-1^oC. su ve eterde çözünmez, kloroformda soğukta, etanolde sıcakta  z n r.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf. 0.66 (madde I, Rf 0.5; 4-metoksibenzaldehid, Rf 0.74).

Spektral Bulgular :

UV λ ^{EtOH}_{maks} 291 nm (ϵ :36791); 230 nm (omuz); 225nm (ϵ :25482)
203 (ϵ :52220)(100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

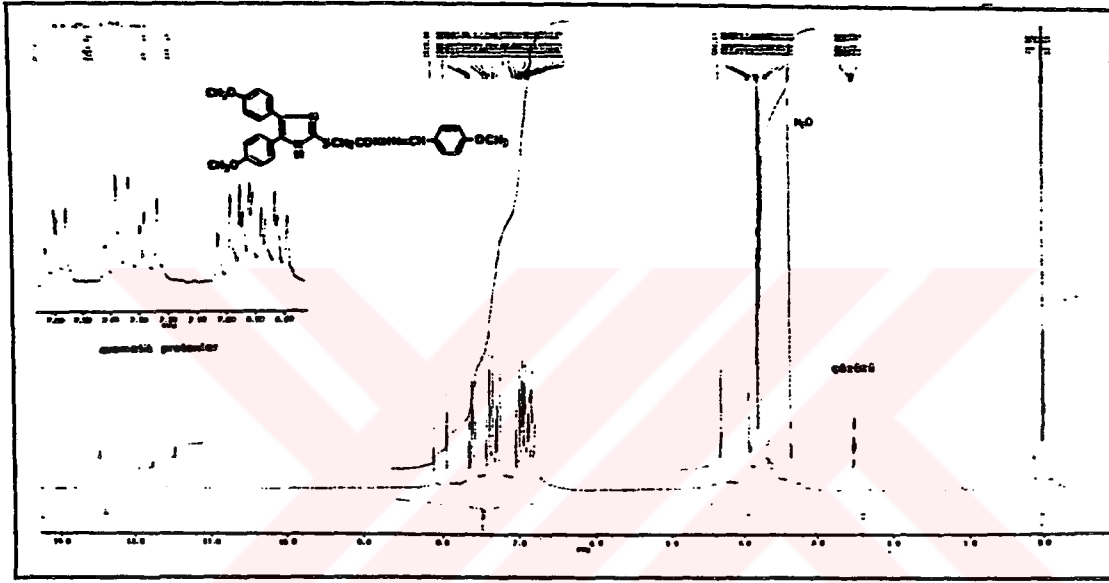
IR (KBr) ν _{maks}. 3180 (imidazol ve hidrazid grubu bağlı N-H gerilme bandı); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960, 2940, 2840 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1660 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1608 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1575, 1510, 1502 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1462 ve 1370 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1440 (-CH₂ grubu eğilme bandı); 1295 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı); 1250 ve 1032 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 831 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹.



Şekil 10. Madde IV'ün, IR Spektrumu.

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ . . 3.72 ve 3.76 (anisil artığı metoksi protonları, 6H, s); 3.77 ve 3.80 (ariliden artığı metoksi protonları, 3H, s); 3.91 ve 4.30 (-SCH₂- grubu protonları, 2H, s); 6.80, 6.83 ve 6.89, 6.92 (anisil artığının metoksi grubuna göre o-konumundaki fenil protonları, 4H, d, d, d, d, J:

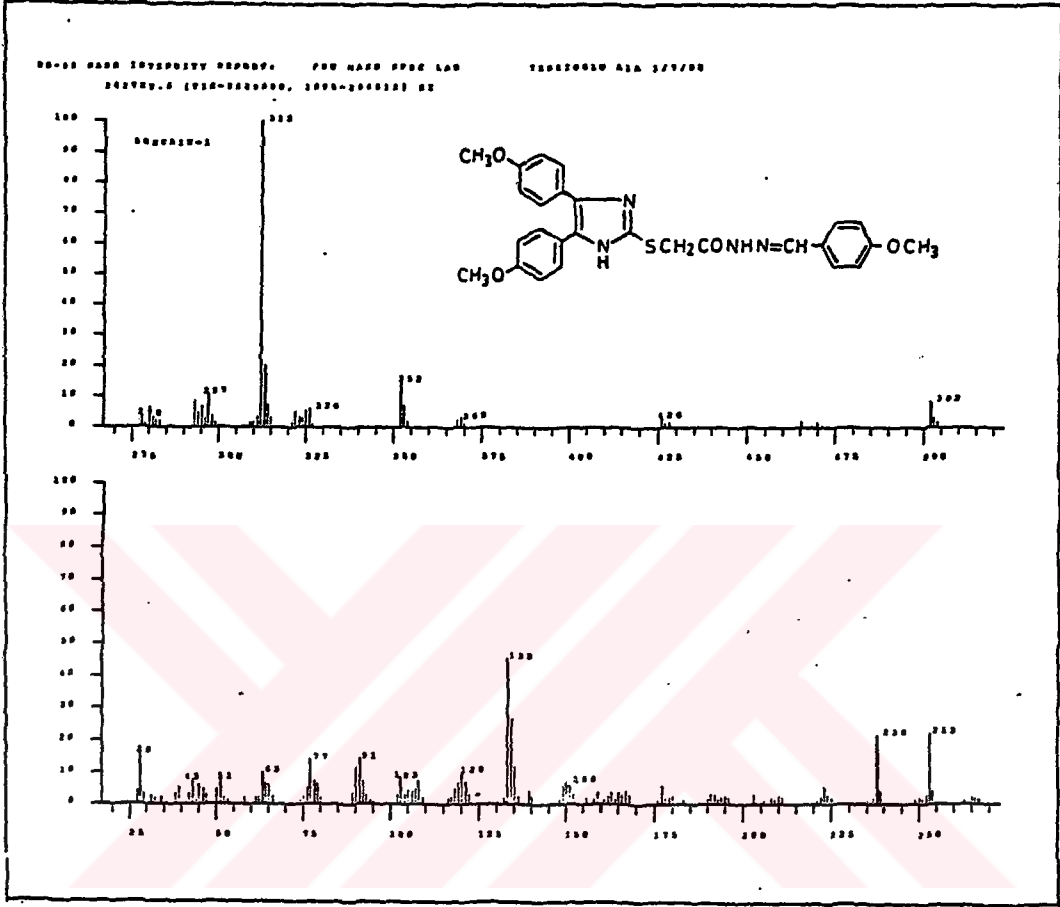
8.67, 8.61, 8.61, 8.60 Hz); 7.00 (ariliden artığının metoksi grubuna göre o-konumundaki fenil protonları, 2H, d, J: 8.92 Hz); 7.25, 7.31 ve 7.39 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumundaki fenil protonları, 4H, d,d,d, J: 8.73, 8.15, 8.38. Hz); 7.57 ve 7.61 (ariliden artığının metoksi grubuna göre m-konumundaki fenil protonları, 2H, d,d,J: 8.67 ve 8.61 Hz); 7.92 ve 8.09 (-N=CH- grubu protonu, 1H,s); 11.45 ve 11.75 (-CONH grubu protonu, 1H, s); 12.45 ve 12.52 (imidazol halkası protonu, 1H, s) ppm.



Şekil 11. Madde IV'ün NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (E.I) m/z: 502 (M⁺), 426,369,353,352,326,325,313,312 (temel pik), 297,295,280,253, 238,223,195,177,165,150,149,134,133,121,120,119,104,103,102,91, 89,78,77,76,65,63,43.

Analiz : C₂₇H₁₆N₄O₄S için hesaplanan: C:64.52; H:5.21; N:11.14. Bulunan : C:63.86; H:5.28; N:10.69.



Şekil 12. Madde IV'ün Kütle Spektrumu.

4.5. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 3-METOKSİ-4-HİDROKSİBENZİLİDEN HİDRAZİD (V)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.52 g (0.01 mol) 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak temizlenir. 2.4 g (verim %47.6).

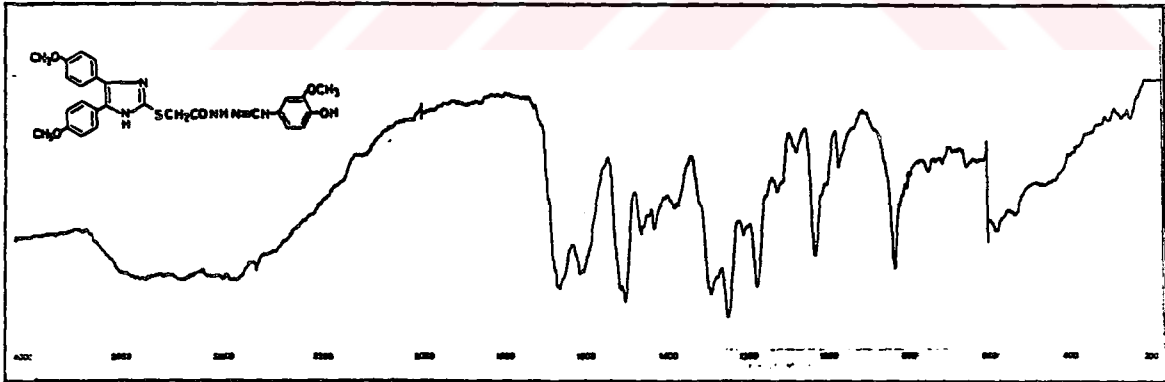
Beyaz renkli ince toz, e.d. 204-5°C. Su ve eterde çözünmez. Sıcakta etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂, Rf 0.62 (madde I, Rf.0.54, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid, Rf 0.72).

Spektral Bulgular :

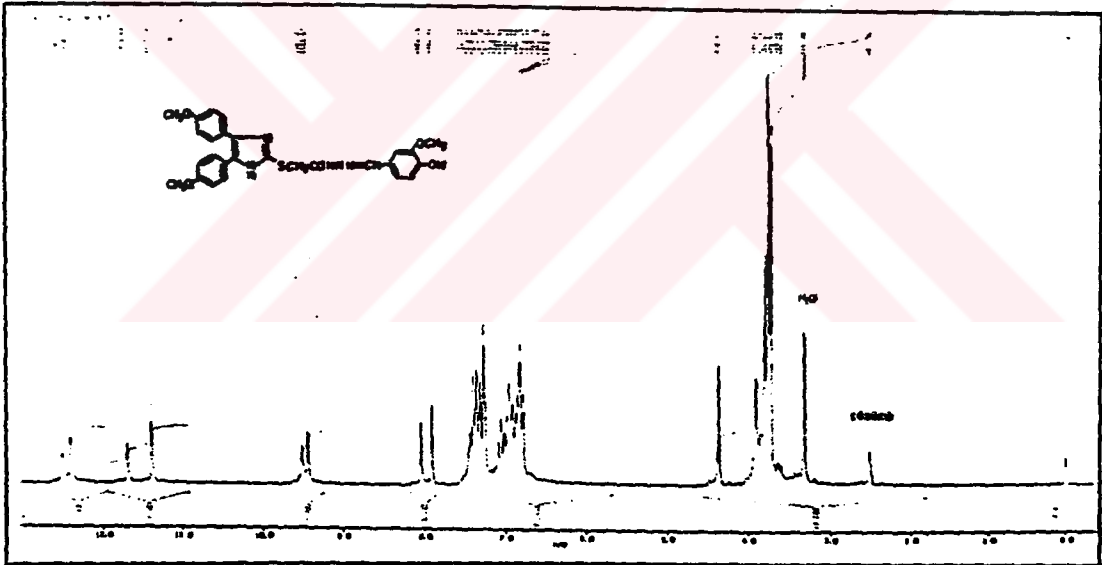
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$.316 nm (omuz); 294 nm (ϵ :3215); 234 nm (ϵ :2567)
201 nm (ϵ : 6482)(100 ml de 2 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν_{maks} .3380 (fenol grubu, bağlı O-H gerilme bandı); 3210 (imidazol ve hidrazid grubu bağlı N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970,2940,2840 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1660 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1612 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1600, 1514, 1600 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1461 ve 1380 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1430 (-CH₂- grubu eğilme bandı); 1380 ve 1172 (Ar-OH grubu C-O gerilme ve O-H eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1247 ve 1030 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 835 (1,4-disübstitüe benzen) cm⁻¹



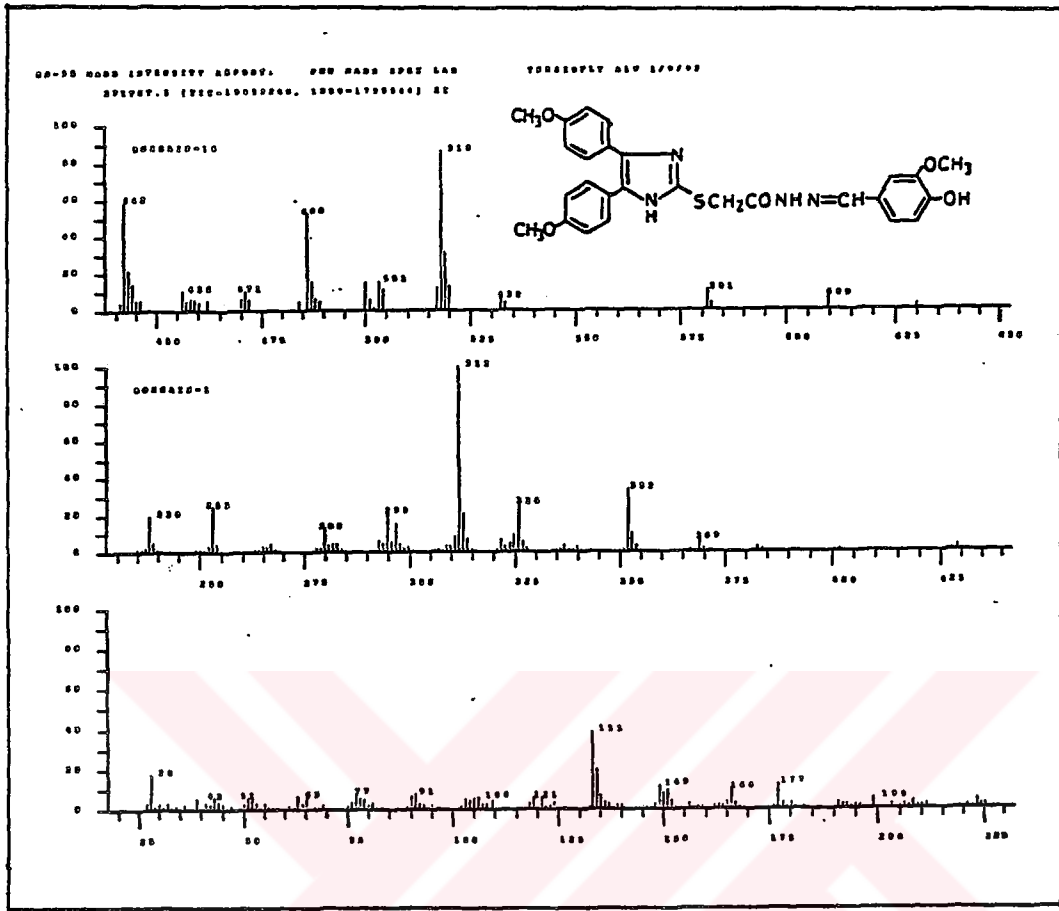
Şekil 13. Madde V'in IR Spektrumu.

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ . 3.73 ve 3.78 (anisil artığının metoksi protonları, 6H, s); 3.81 (ariliden artığının metoksi protonları, 3H,s); 3.91 ve 4.35 (-SCH₂-grubu protonları, 2H,s); 6.78 ve 7.08 (anisil artığının metoksi grubuna göre o-konumundaki fenil protonları ile ariliden artığının fenil protonları, 7H,m); 7.28 ve 7.36 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d,d, J:8.55, 8.50 Hz); 7.90 ve 8.03 (-N=CH- grubu protonu, 1H,s); 9.44 ve 9.51 (Fenol O-H protonu, 1H,s); 11.38 ve 11.69 (-CONH grubu protonu, 1H, s); 12.40 ve 12.50 (imidazol halkası NH protonu, 1H, s)ppm.



Şekil 14. Madde V'in NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (E.I) m/z: 518(M⁺), 442, 369,353,352, 326,325,313,312 (temel pik), 297,295,280,253,238,223,195,177, 166,165,151,150,149,136,134,133,121,120,119,106,104,103,102,89, 78,77,76,65,63.



Şekil 15. Madde V'in Kütle Spektrumu.

Analiz : $C_{27}H_{26}N_4O_5S$ için hesaplanan: C:63.08; H:5.25; N:10.51. Bulunan : C:63.50; H:5.37; N:10.40.

4.6. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 3-ETOKSİ-4-HİDROKSİBENZİLİDENHİDRAZİD (VI)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.66 g (0.01 mol) 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehiden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 3.3. g (verim %63.7).

Beyaz renkli ince billurlar, e.d. $215-7^{\circ}C$. Su ve eterde çözünmez, sıcakta alkol ve kloroformda çözünür.

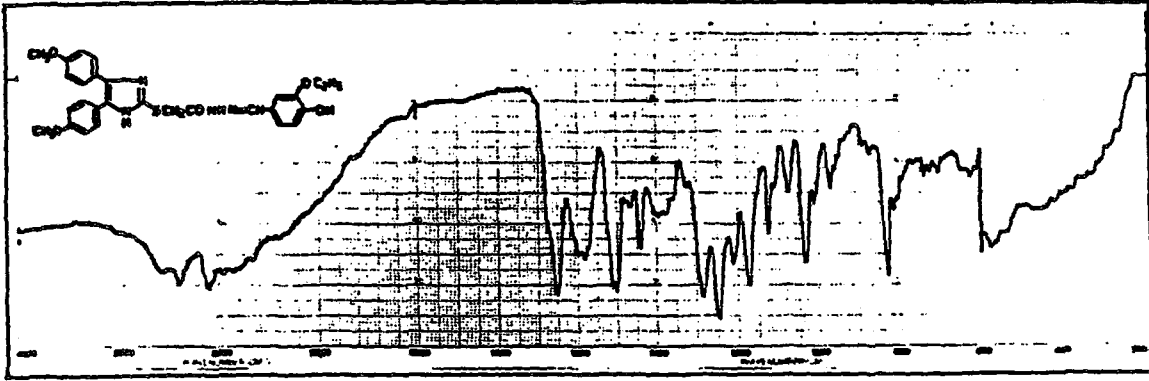
Asid Hidroliz : 0.24 g. madde 10 ml %70 H₂SO₄ ile muamele edilir. Derhal aldehid kokusu duyulur. Su banyosunda 1 saat ısıtıldıktan sonra çöken madde süzülür, ayrılır. Süzüntü eterle ekstre edilir, eter su ile yıkanır ve Na₂SO₄ ile kurutulur. Eterli kısım ve ayrılmış olan çökeltiden S₃ sisteminde yapılan İTK da çökeltide 4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-tiyon'un (A), eterli kısımda A maddesi ve 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid olduğu saptanır.

Kromatografisi : Sistem S₂, Rf 0.71 (madde I, Rf.0.54, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid, Rf 0.79).

Spektral Bulgular :

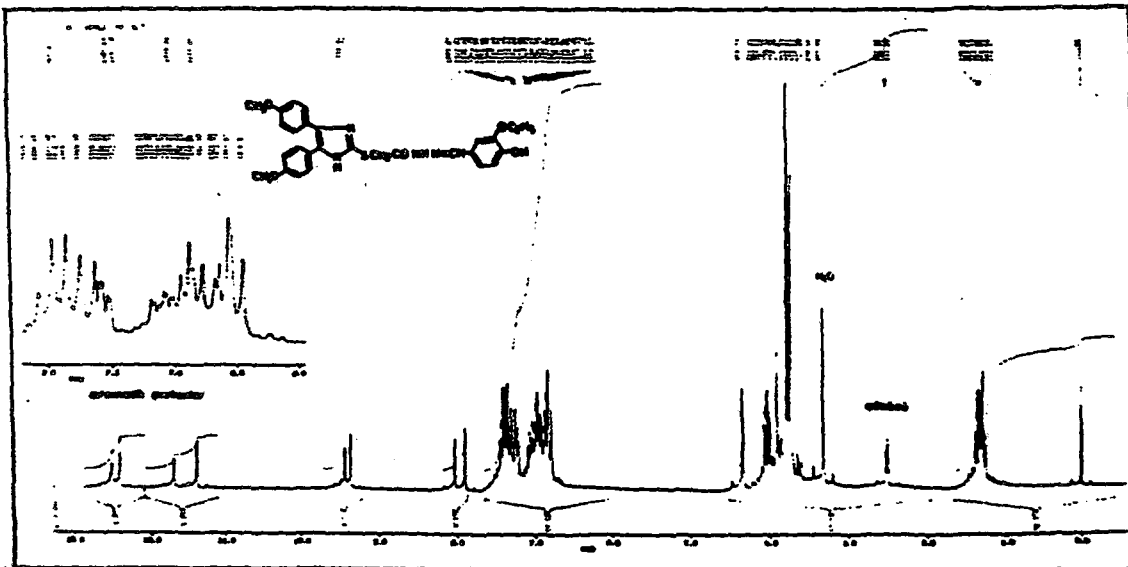
UVλ^{EtOH}_{maks.} 316 nm (omuz); 293 nm (ε:9107); 232 nm (ε:9267)
200 nm (ε:19866) (100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3310 (fenol grubu, bağlı O-H gerilme bandı); 3220 (imidazol ve hidrazid grubu bağlı N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2990,2940,2840 (OCH₃ ve OC₂H₅ grubu C-H gerilme bandı); 1650 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1610 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1595, 1580, 1510, 1500 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1465 ve 1375 (OCH₃ ve OC₂H₅ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1440 (-CH₂- grubu eğilme bandı); 1373 ve 1170 (Ar-OH grubu C-O gerilme ve O-H eğilme bandı); 1285 (C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı- amid III bandı); 1247 ve 1035 (Ar-OCH₃ ve Ar-OC₂H₅ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 870 ve 810 (1,3,4-trisüstitüe benzen); 830 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹.



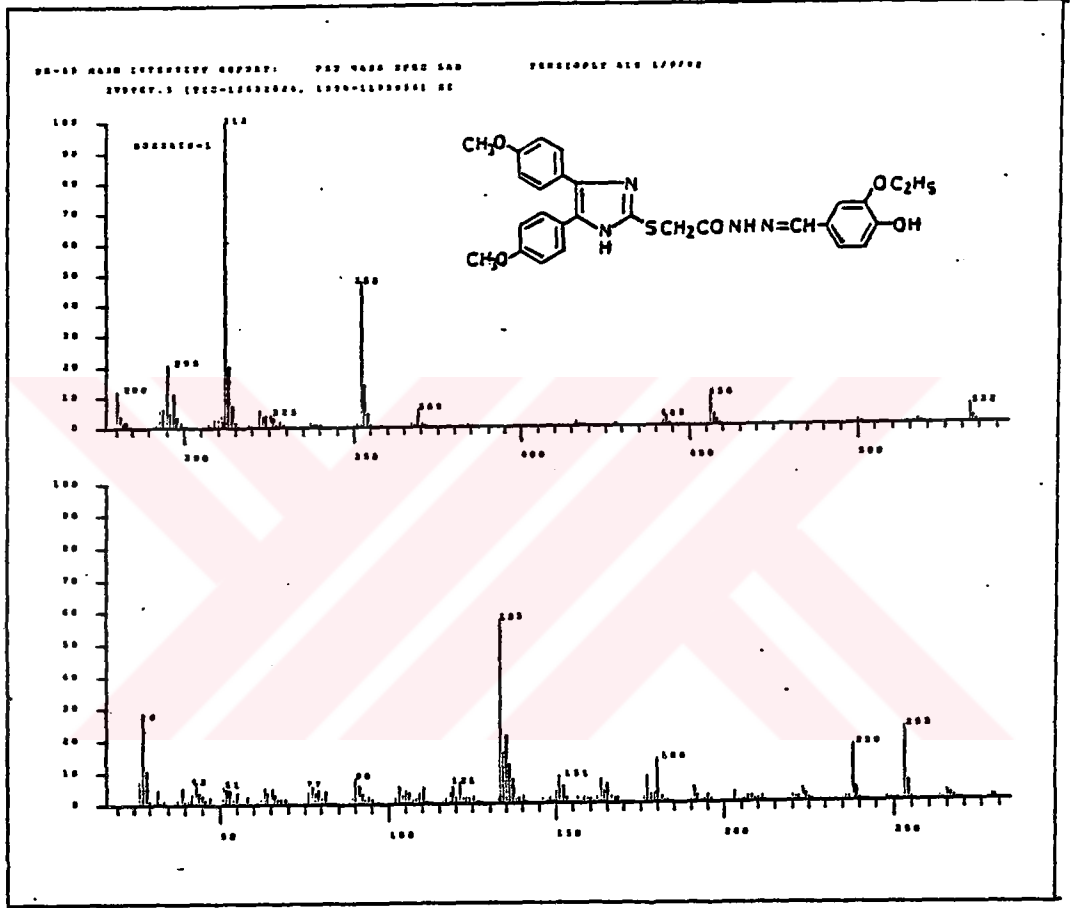
Şekil 16. Madde VI'nın IR Spektrumu.

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ . 1.29 ve 1.33 (-OCH₂-CH₃ grubu metil protonları, 3H,t,J:6.94 Hz); 3.73 ve 3.77 (anisil artığının metoksi protonları, 6H,s); 4.00 (-OCH₂CH₃ grubu metilen protonları, 2H, q, J:7.2 Hz); 3.90 ve 4.33 (-SCH₂- grubu protonları, 2H,s); 6.78-7.24 (anisil artığının metoksi grubuna göre o-ve m-konumundaki fenil protonları ve ariliden artığının OH grubuna göre o-konumundaki fenil protonu, 7 H,m); 7.31 (ariliden artığının etoksi grubuna göre p-konumundaki fenil protonu, 1H,d,J:8.97Hz); 7.34 (ariliden artığının etoksi grubuna göre o-konumundaki fenil protonu, 1H,s); 7.4 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumundaki fenil protonları, 2H,d,J: 8.79 Hz); 7.88 ve 8.01 (-N=CH- grubu protonu, 1H,s); 9.36 ve 9.43 (Ar-OH grubu protonu, 1H, s); 11.37 ve 11.68 (CONH grubu protonu, 1H, s); 12.40 ve 12.50 (imidazol halkası N-H protonu, 1H, s)ppm.



Şekil 17. Madde VI'nın NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 532 (M⁺), 456,369,353; 352,326,325,313,312 (temel pik), 297,295,280,253,238,223,195, 180,179,177,165,164,163,150,136,135,134,133,121,119,106,104,103 102,92,89,77,76,65,64,63.



Şekil 18. Madde VI'ın Kütle Spektrumu.

Analiz : C₂₈H₂₈N₄O₅S için hesaplanan: C:63.08; H:5.25; N:10.51. Bulunan : C:63.50; H:5.37; N:10.40.

4.7. [4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 4-DİMETİLAMİNOBENZİLİDENHİDRAZİD (VII)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.49 g (0.01 mol) 4-dimetilaminobenzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 3.2 g (verim %62.6).

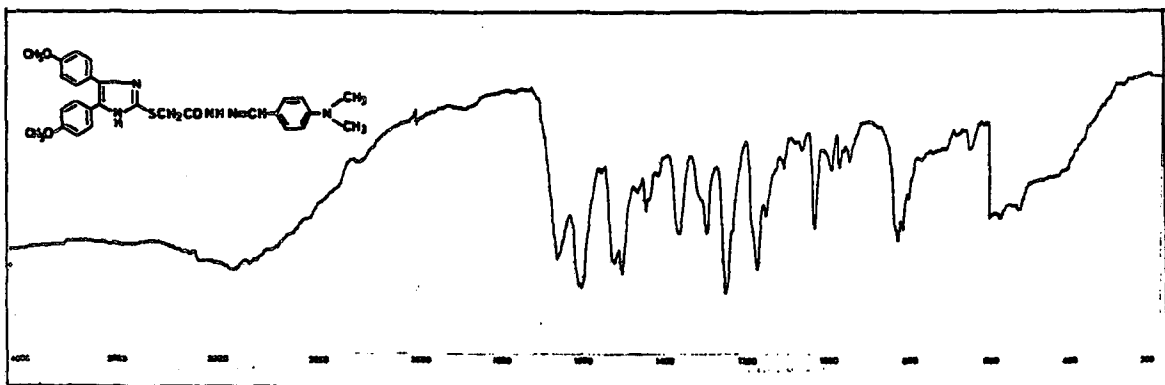
Sarı renkli kristalize billurlar, e.d. 205-7°C, su ve eterde çözünmez, kloroformda ve kaynak etanolde çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf. 0.59 (Madde I, Rf 0.5; 4-dimetilaminobenzaldehyd, Rf 0.67).

Spektral Bulgular :

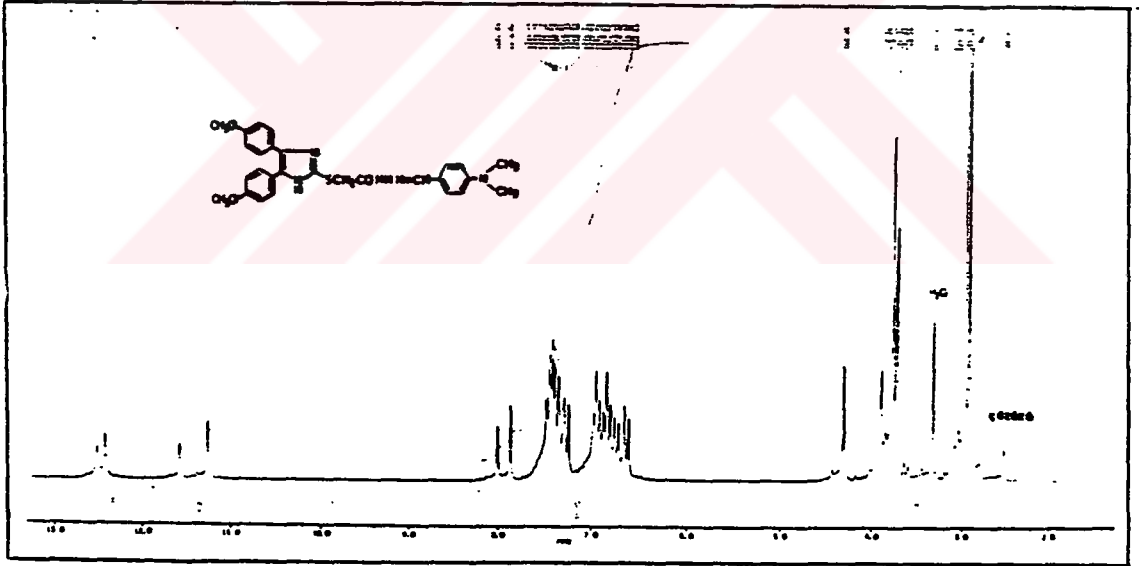
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$. 348 nm (ϵ :29854); 304 nm (ϵ :27224); 237 nm (ϵ : 29028); 203 nm (ϵ : 57953) (100 ml de 1mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3130 (imidazol ve hidrazid grubu bağlı N-H gerilme bandı); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2920 ve 2840 (-OCH₃ ve -N (CH₃)₂ grubu C-H gerilme bandı); 1660 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1605 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1600, 1520, 1500 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidazid C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1462 ve 1363 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1441 (-CH₂- grubu eğilme bandı); 1295 (C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1250 ve 1035 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹.



Şekil 19. Madde VII'nin IR Spektrumu.

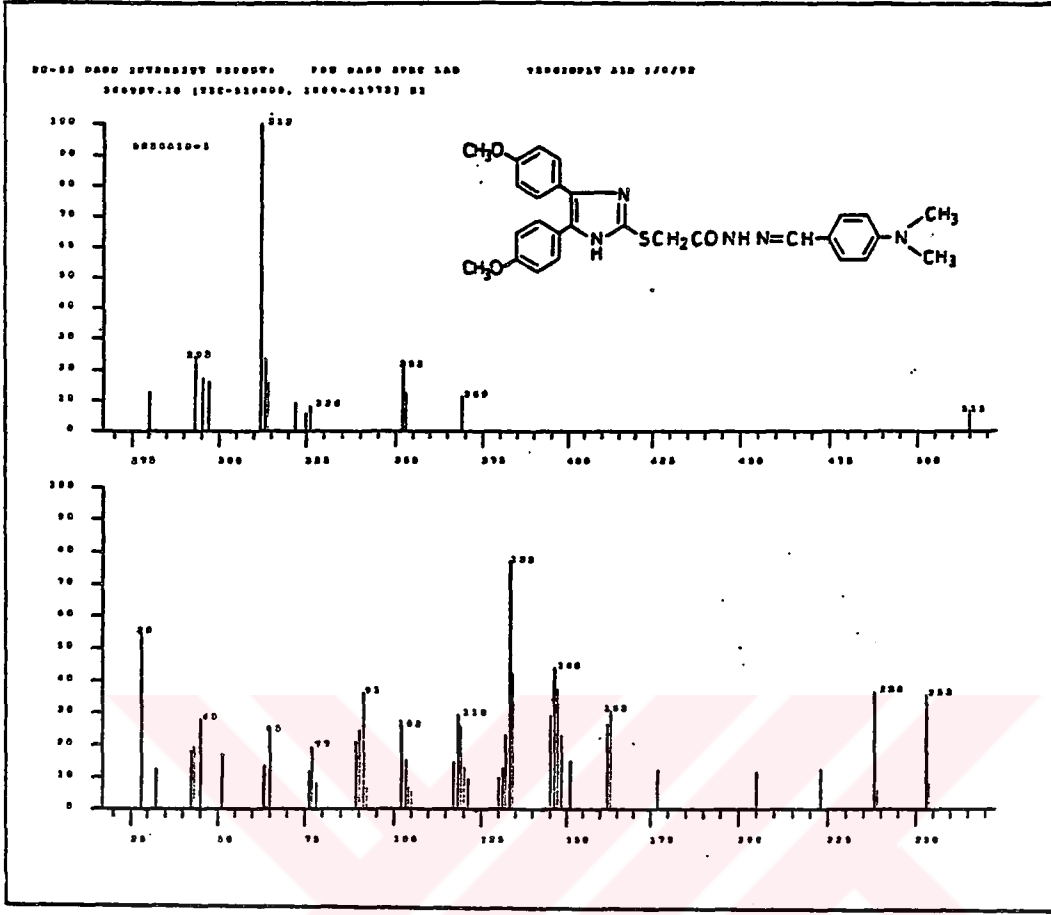
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(DMSO- d_6 /TMS) δ . 2.91 ve 2.96 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubunun metil protonları, 6H,s); 3.72 ve 3.76 (anisol artıklarının metoksi protonları, 6H,s); 3.89 ve 4.30 (- SCH_2 - grubu protonları, 2H, s); 6.62 ve 6.73 (ariliden artığının $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, d, J: 8.73, 8.71 Hz); 6.81 ve 6.92 (anisol artığının metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d,d,J:8.75, 8.54 Hz); 7.27 ve 7.38 (anisol artığının metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H,dd,J:8.75 ve 8.54 Hz) 7.46 (ariliden artığının $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, J:8.51 Hz); 7.86 ve 8.00 (- $\text{N}=\text{CH}$ - grubu protonu, 1H,s); 11.25 ve 11.57 (-CONH grubu protonu, 1H,s); 12.42 ve 12.50 (imidazol halkası NH protonu, 1H,s) ppm.



Şekil 20. Madde VII'nin NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z: 515 (M^+), 369,353,352,326, 325,313,312 (temel pik), 297,295,280,253,238,223,195,177,165,163, 162,147,146,134,133,132,120,119,104,103,102,89,77,76,65,63,51,43.

Analiz : $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan: C:65.21; H:5.66; N:13.58. Bulunan: C:65.82; H:5.82; N:12.88.



Şekil 21. Madde VII'nin Kütle Spektrumu.

4.8.[4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 4-FLOROBENZİLİDENHİDRAZİD (VIII)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.24 g (0.01 mol) 4-florobenzaldehiden 3.5 den belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 3.3 g (verim %69).

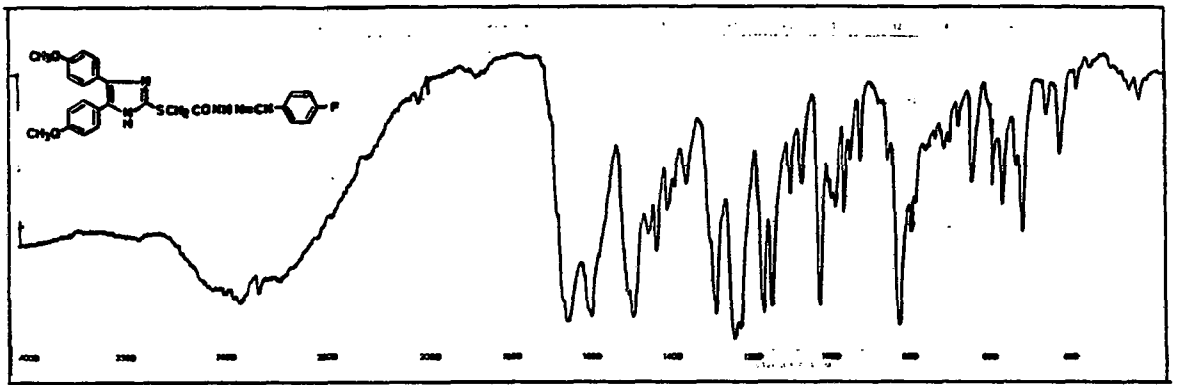
Beyaz renkli kristalize billurlar, e.d. 198-9°C. Su ve eterde çözünmez. Kloroform ve kaynar etanolde çözünür.

Kromatografisi : S₁ sistem, Rf 0.69 (Madde I, Rf 0.5; 4-florobenzaldehid, Rf 0.73).

Spektral Bulgular :

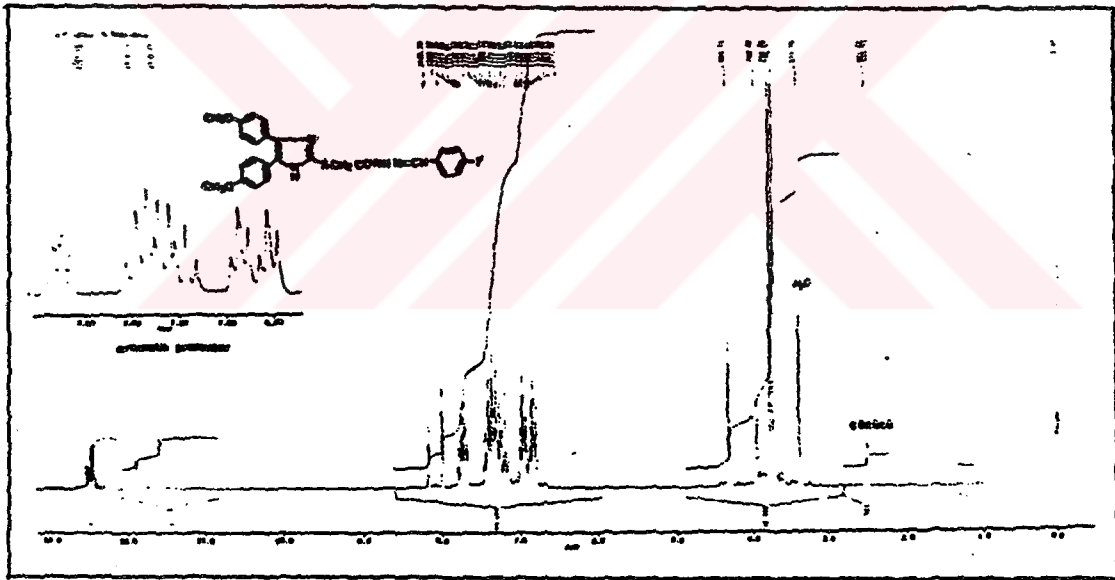
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$. 282 nm (ϵ :38997); 238 nm (ϵ :21583); 203 nm (ϵ :51997)(100 ml de 1mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν_{maks} . 3100 (imidazol ve hidrazid grubu, bağlı N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2958, 2930, 2380 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1660 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1604 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1597, 1505, 1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1460 ve 1363 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1438 (-CH₂-grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1245 ve 1025 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 1230 (Ar-F grubu C-F gerilme bandı); 825 (1,4-disübstitüe benzen) cm⁻¹.



Şekil 22. Madde VIII'ün IR Spektrumu

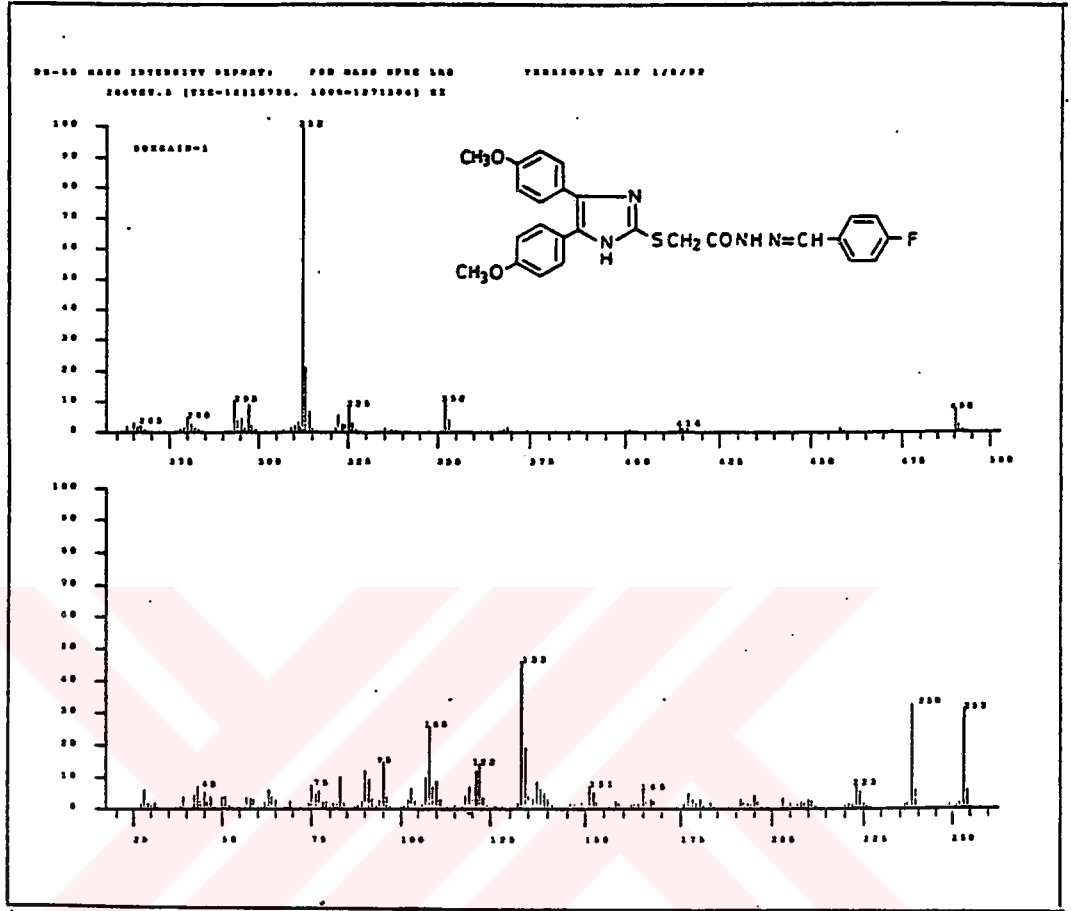
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ . 3.72 ve 3.77 (anisil artığı metoksi protonları, 6H,s); 3.95 ve 4.33 (SCH_2 grubu protonları, 2H,s); 6.80 ve 6.94 (anisil artığının metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H,dd,J:8.54 ve 8.61 Hz); 7.17 (ariliden artığı flora göre o-konumlarındaki fenil protonları, 2H,t,J:8.92 Hz); 7.30 ve 7.40 (anisil artığının metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, dd, J: 9.97 ve 9.62 Hz); 7.73 (ariliden artığı flora göre m-konumlarındaki fenil protonları, 2H, q, J: 8.54 ve 6.02 Hz); 7.99 ve 8.17 (N=CH grubu protonu, 1H,s); 11.59 ve 11.89 (CONH grubu protonu, 1H,s); 12.48 ve 12.53 (imidazol halkası NH protonu, 1H,s) ppm.



Şekil 23. Madde VIII'in NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 490 (M^+), 414,369,353,326, 325,313,312 (temel pik), 297,295,280,253,238,223,195,177,165, 138,137,134,133,122,121,119,108,104,103,102,95,89,77,76,65,63.

Analiz : $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan : C:63.65; H:4.72; N: 11.42. Bulunan : C: 63.59; H:4.45; N: 11.55.



Şekil 24. Madde VIII'in Kütle Spektrumu

4.9. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD 4-KLOROBENZİLİNDENHİDRAZİD (IX)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.405 g (0.01 mol) 4-kloro-benzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 2.3 g (verim %45.6).

Beyaz renkli ince billurlar, e.d. 191-2^oC. Su ve eterde çözünmez. Sıcakta etanol ve kloroformda çözünür.

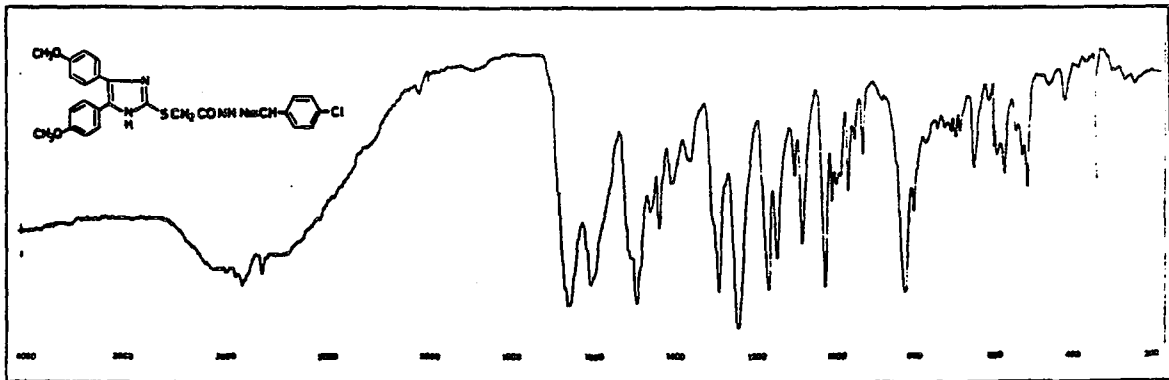
Alkali Hidroliz : 0.24 g madde 10 ml 2N NaOH ve 3 ml etanol karışımında sıcakta çözülür. 5 saat su banyosunda ısıtılır. 0.5 ml %25 HCl ilave edilerek çökme sağlanır, süzülür. Süzüntü eterle ekstre edilir. Eterli ekstre ve çökelti İTK da incelendiğinde birden fazla leke saptanır.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf 0.65 (madde I, Rf 0.5; 4-klorobenzaldehid, Rf 0.70).

Spektral Bulgular :

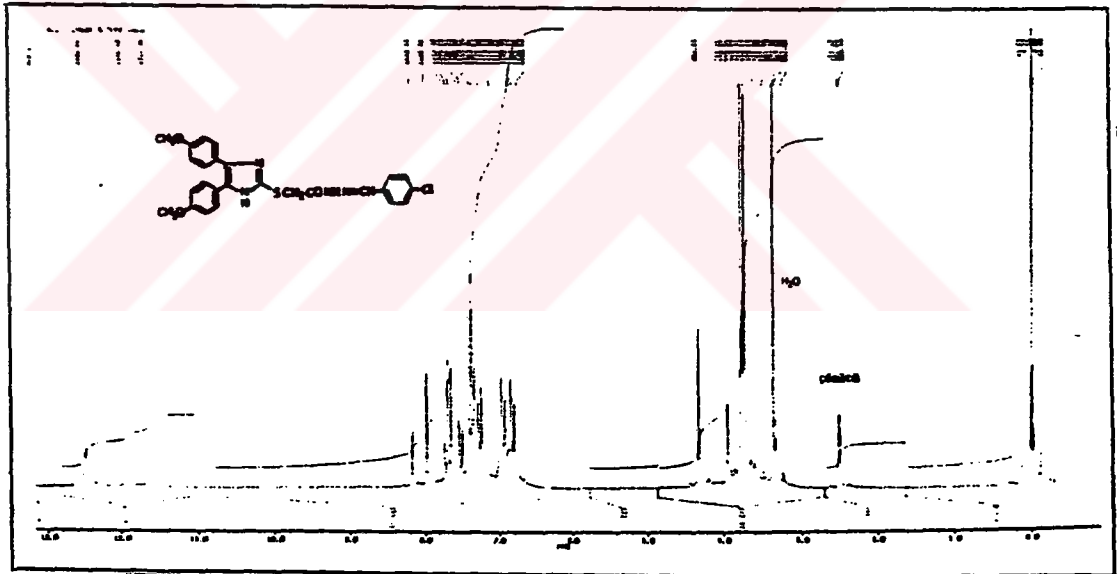
UV λ ^{EtOH}_{maks.} 287 nm (ϵ :44513); 238 nm (omuz); 202 nm (ϵ :56376.)
(100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) λ _{maks.} 3100 (imidazol ve hidrazid grubu, bağlı N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2955, 2920, 2830 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1660 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1605 (hidrazon C=N gerilme bandı) 1595, 1510, 1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1458 ve 1360 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1435 (-CH₂-grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid III bandı) 1085 (Ar-Cl grubu C-Cl gerilme bandı); 825 (1,4-disübstitüe benzen) cm⁻¹.



Şekil 25. Madde IX un ve IR Spektrumu.

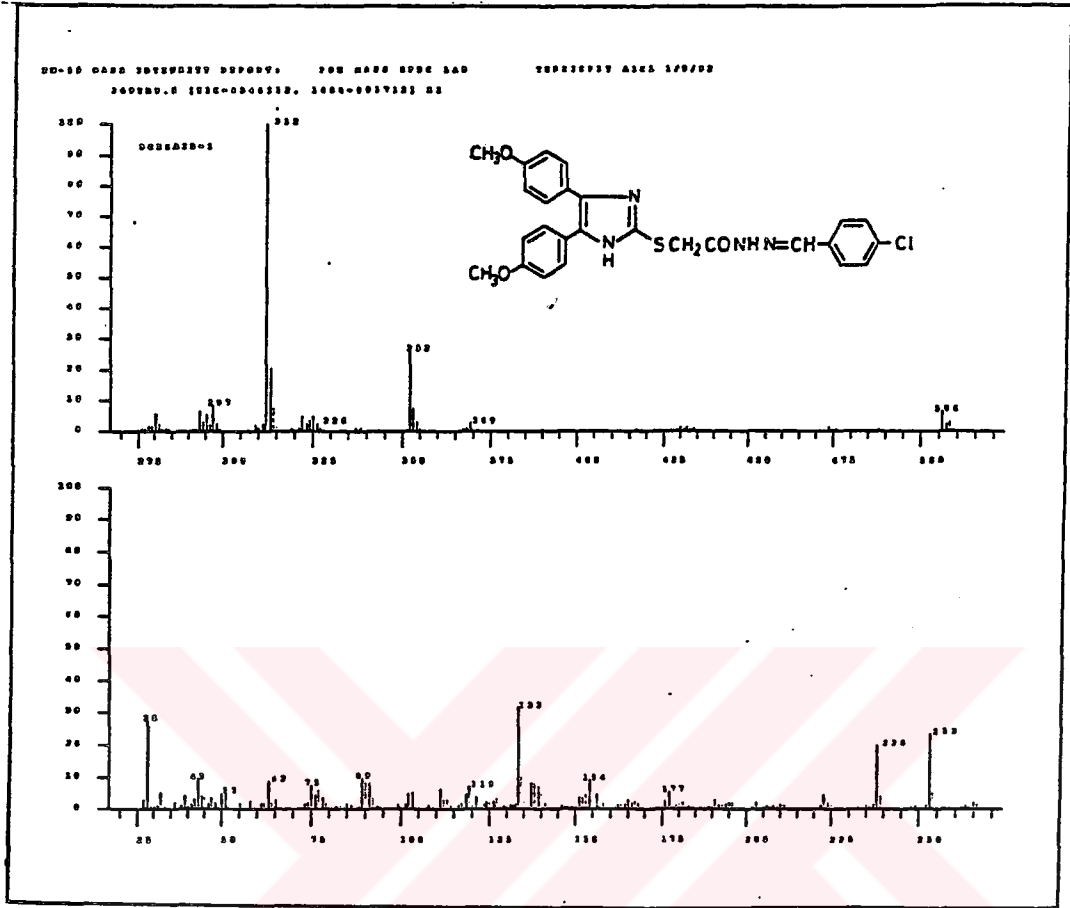
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(DMSO- d_6 /TMS) δ . 3.72 ve 3.77 (anisol grubunun metoksi protonları, 6H,s); 3.94 ve 4.31 (-SCH₂-grubu protonları, 2H,s); 6.79 ve 6.92 (anisol artığı metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d, d, J: 8.67 ve 8.65 Hz); 7.23, 7.33 (anisol artığı metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, dd, J: 8.66, 8.32 Hz); 7.37 ve 7.50 (ariliden artığı klora göre o-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, J: 8.46 Hz); 7.65 ve 7.69 (ariliden artığı klora göre m-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, J: 8.82, 9.04 Hz); 7.96 ve 8.16 (-N=CH grubu protonu, 1H,s); 11.63 ve 11.92 (CONH grubu protonu, 1H,s); 12.47 ve 12.57 (imidazol halkası NH protonu, 1H,s)ppm.



Şekil 26. Madde IX'un NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 508 (M+2), 506 (M⁺), 432,430,369,353,352,326,325,313,312 (temel pik), 297,295,280, 253,238,223,195,177,165,156,155,154,153,140,139,138,137,134, 133,126,124,119,118,104,103,102,90,89,77,76,65,63.

Analiz : C₂₆H₂₃ClN₄O₃S için hesaplanan: C:61.59; H: 4.57; N: 11.05. Bulunan: C: 61.93; H:5.60; N:11.05.



Şekil 27. Madde IX'un Kütle Spektrumu.

4.10.[4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL] MERKAPTOASETİK ASİD 4-BROMOBENZİLİDENHİDRAZİD (X)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.85 g (0.01 mol) 4-bromobenzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir. Ürün etonolden billurlandırılarak temizlenir, 3 g (verim %56).

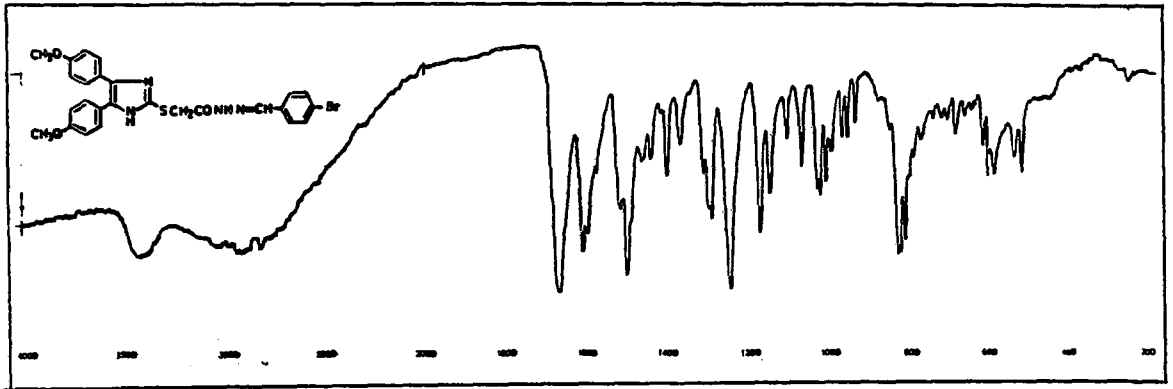
Beyaz renkli kristalize billurlar, e.d. 131-3°C. Su ve eterde çözünmez. Etanol ve kloroformda sıcakta çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf 0.67 (madde I, Rf 0.5, 4-bromabenzaldehid, Rf.0.71).

Spektral Bulgular :

UV EtOH maks. 287 nm (ϵ :42681); 238 nm (omuz); 221 nm (ϵ :26524)
203 nm (ϵ :53103)(100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

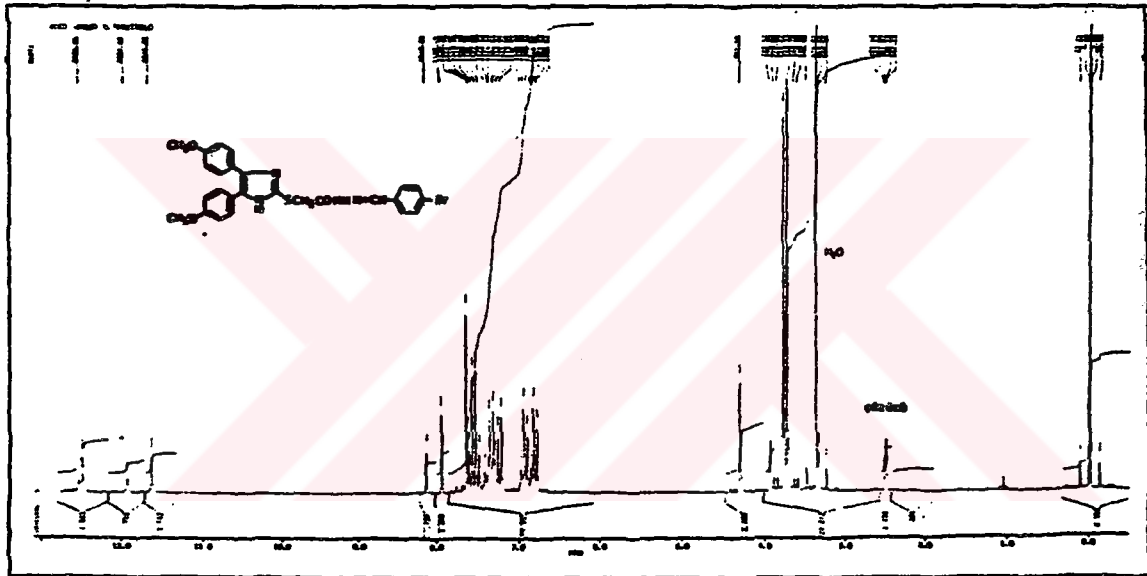
IR (KBr) ν maks. 3440 (imidazol ve hidrazid grubu N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2950, 2840 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1665 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1604 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1595, 1570, 1510, 1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1460 ve 1365 (OCH₃ grubu asim ve sim. C-H eğilme bandı); 1435 (-CH₂-grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı); 1070 (Ar-Br grubu C-Br gerilme bandı); 830 ve 825 (1,4-disübstitüe benzen)cm⁻¹.



Şekil 28. Madde X'un IR Spektrumu

¹H-NMR (200 MHz)(DMSO-d₆/TMS) δ . 3.72 ve 3.76 (anisil artığı metoksi protonları, 6H,s); 3.94 ve 4.31 (-SCH₂- grubu protonları, 2H,s); 6.79 ve 6.91 (anisil artığı metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d,d,J:8.72 ve 8.62

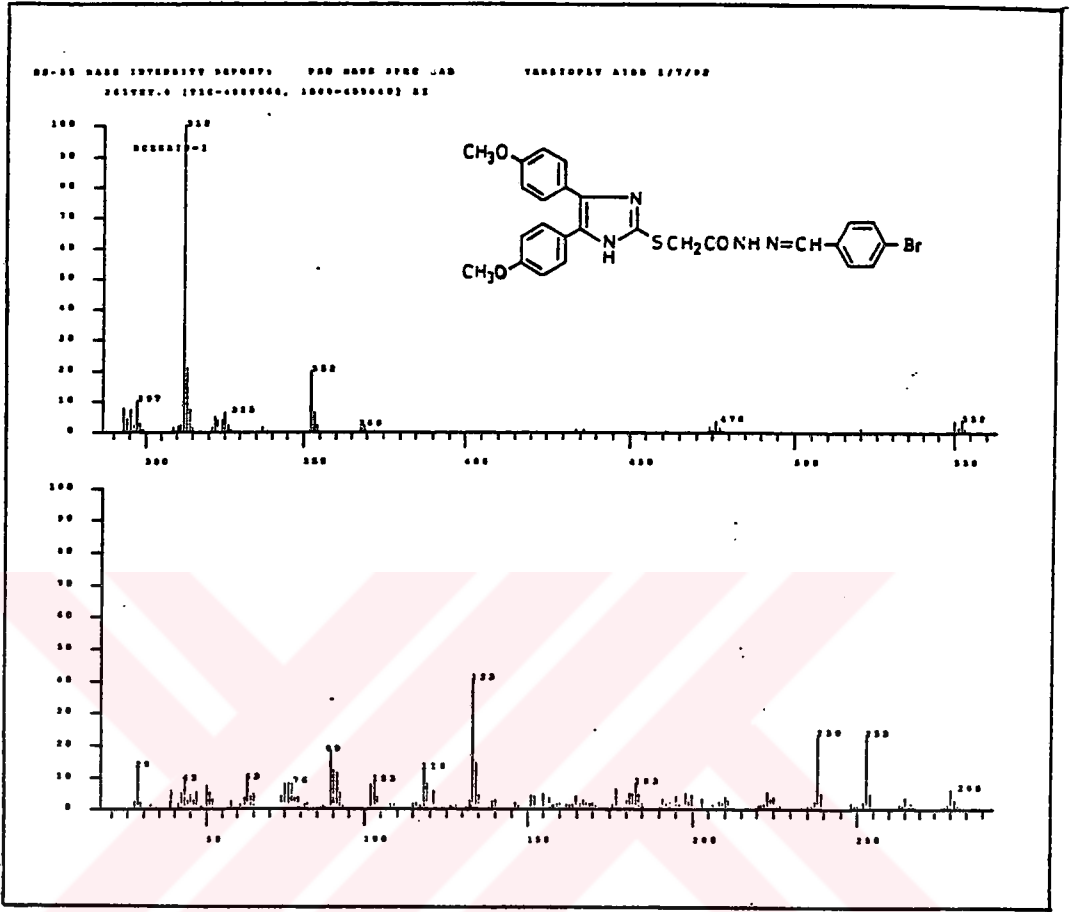
Hz); 7.23 ve 7.32 (anisil artığı metoksi grubuna göre m-konum-
larındaki fenil protonları, 4H, d, d, J: 8.67 ve 8.73 Hz); 7.54
ve 7.61 (ariliden artığı fenil protonları, 4H, d, d, J: 8.12 ve
8.45 Hz); 7.95 ve 8.14 (-N=CH- grubu protonu, 1H,s); 11.63 ve
11.93 (-CONH- grubu protonu, 1H,s); 12.47 ve 12.52 (imidazol
halkası NH protonu, 1H,s) ppm.



Şekil 29. Madde X'un NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 552 (M+2), 550 (M⁺),
476,474,369,353,352,326,325,313,312 (temel pik), 297,295,280,
253,238,223,200,199,198,197,184,183,182,181,170,168,165,157,155
134,133,119,104,103,102,89,77,76,65,63.

Analiz : C₂₆H₂₃BrN₄O₃S için hesaplanan : C:56.62;
H:4.20; N: 10.16. Bulunan: C: 56.38; H: 4.28; N: 9.40.



Şekil 30. Madde X'un Kütle Spektrumu.

4.11. [4,5-BİS (4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD 4-NİTROBENZİLİDENHİDRAZİD (XI)

3.84 g (0.01 mol) madde I ve 1.51 g (0.01 mol) 4-nitrobenzaldehyden 3.5 de belirtilen yöntemle göre çalışılarak elde edilir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 4.3 g (verim %84).

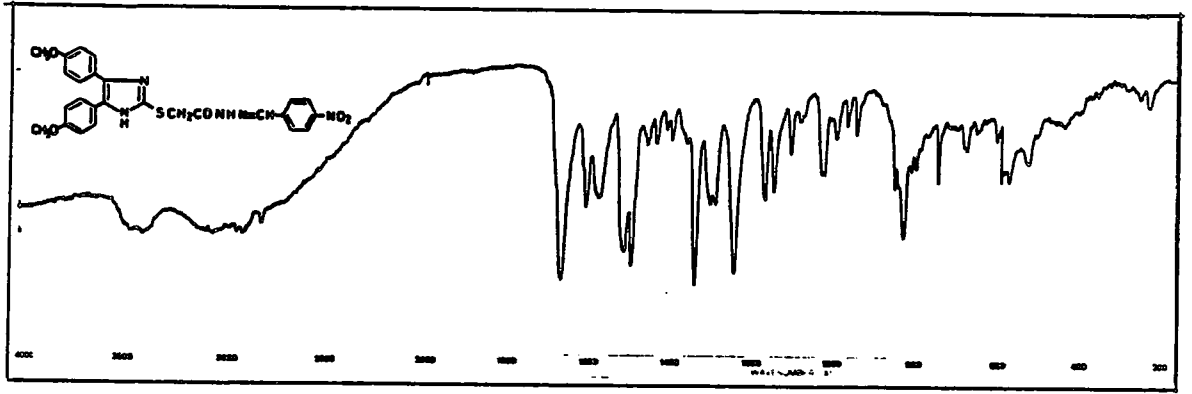
Sarı renkli ince billurlar, e.d. 141-3°C. Su ve eterde çözünmez. Etanol ve kloroformda sıcakta çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₁, Rf 0.68 (madde I, Rf 0.5; 4-nitrobenzalhid, Rf 0.77).

Spektral Bulgular :

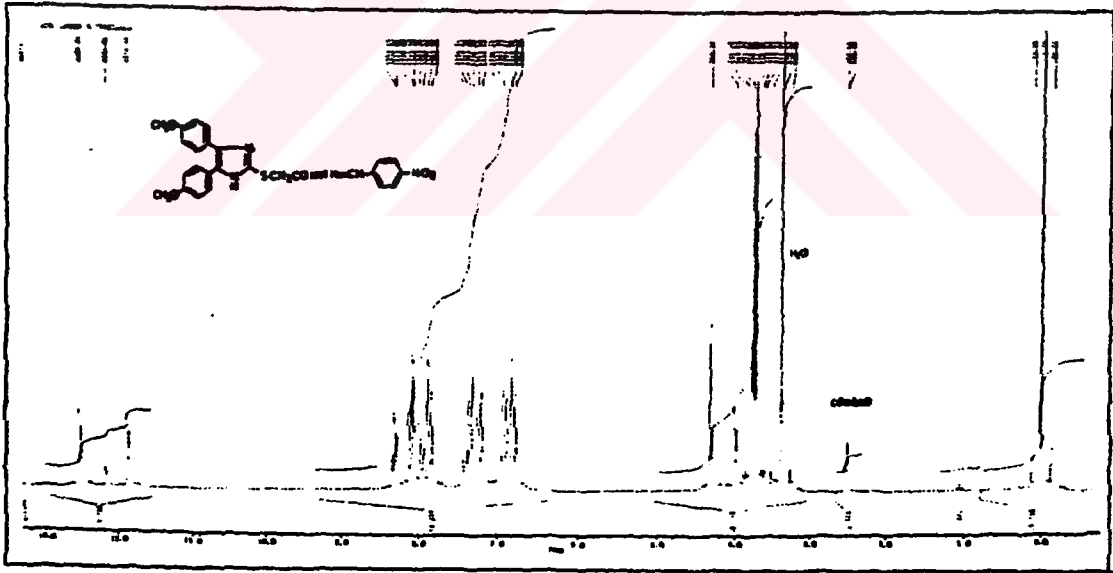
UV $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$ 299 nm (ϵ :31000); 236 nm (ϵ :29344); 203 nm (ϵ :59828)(100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ 3472 (billur suyu O-H gerilme bandı); 3418, 3110 (imidazol ve hidrazid grubu, bağlı N-H gerilme bandı); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960, 2935, 2838 (OCH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1670 (hidrazid C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1610 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1575,1515,1495 (aromatik C=C gerilme, imidazol C=N gerilme, hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme kombine bandı-amid II bandı); 1526 ve 1340 (Ar-NO₂ grubu asim. ve sim. N=O gerilme bandı); 1460 ve 1360 (OCH₃ grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandı); 1438 (-CH₂-grubu eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme ve NH eğilme kombine bandı-amid III bandı); 1245 ve 1025 (Ar-OCH₃ grubu asim. ve sim. C-O gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹.



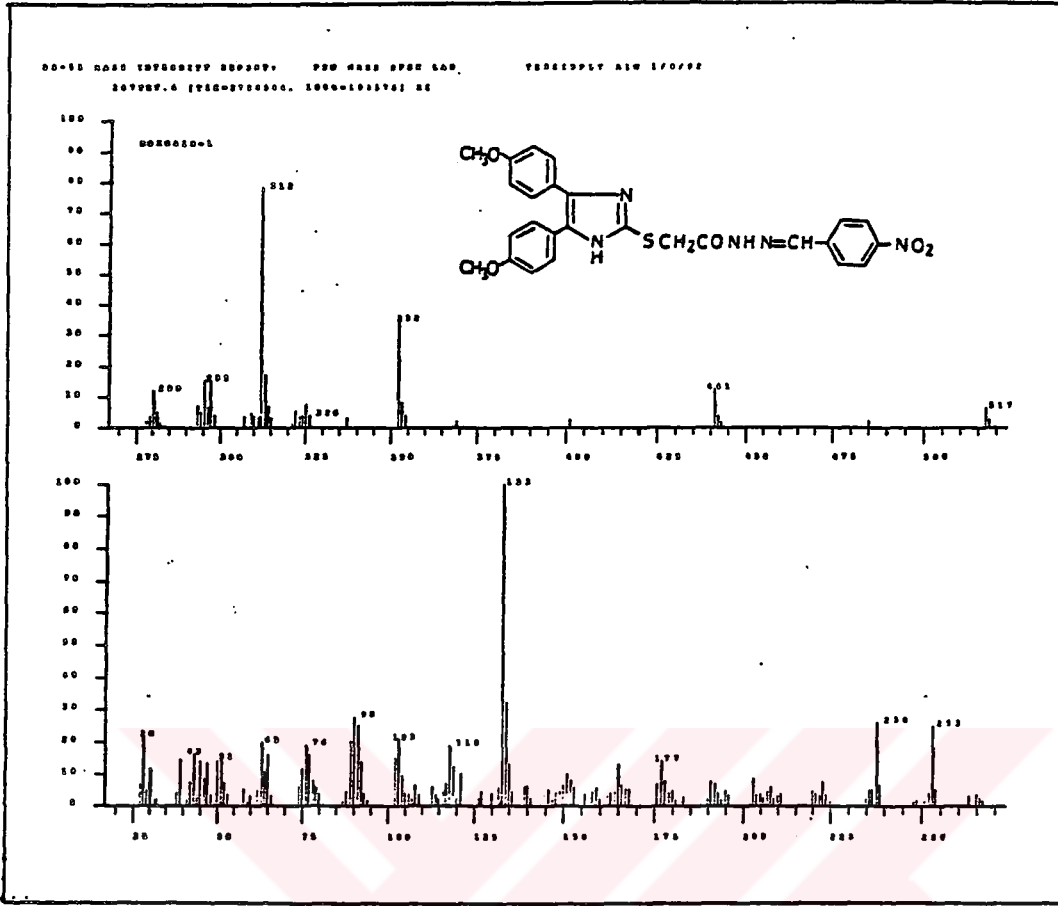
Şekil 31. Madde XI'in IR Spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(DMSO- d_6 /TMS) 8.3.64, 3.71 ve 3.74, 3.76 (anisol artığı metoksi protonları, 6H, s); 3.98 ve 4.30 (-SCH₂- grubu protonları, 2H, s); 6.74, 6.88 (anisol artığı metoksi grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d, d, J: 8.78, 8.75); 7.18 ve 7.29 (anisol artığı metoksi grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 4H, d, d, J: 8.59, 8.67 Hz); 7.83 ve 7.93 (ariliden artığı nitro grubuna göre m-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, d, J: 8.72 ve 8.75 Hz); 8.07 ve 8.29 (ariliden artığı nitro grubuna göre o-konumlarındaki fenil protonları, 2H, d, d, J: 8.75 ve 8.13 Hz); 8.03 ve 8.28 (-N=CH grubu protonu, 1H, s); 11.85 ve 12.15 (-CONH- grubu protonu, 1H, s); 12.51 (imidazol halkası NH protonu, 1H, s)ppm.



Şekil 32. Madde XI'in NMR Spektrumu.

Kütle spektrumu (E.I) m/z : 517 (M⁺), 441, 369, 353, 352, 326, 325, 313, 312, 297, 295, 280, 253, 238, 223, 195, 177, 165, 164, 149, 148, 135, 134, 133 (temel pik), 119, 104, 103, 102, 91, 90, 89, 77, 76, 65, 63.



Şekil 33. Madde XI'in Kütle Spektrumu.

Analiz : $C_{26}H_{23}N_5O_5S \cdot H_2O$ için hesaplanan : C:58.31;
H:4.67; N:13.08. Bulunan: C:57.96; H:4.69; N:13.06.

KURAMSAL BÖLÜM

[4,5-BİS(4-METOKSİFENİL)-1H-İMİDAZOL-2-İL]MERKAPTOASETİK ASİD HİDRAZİD VE HİDRAZİD-HİDRAZONLARI

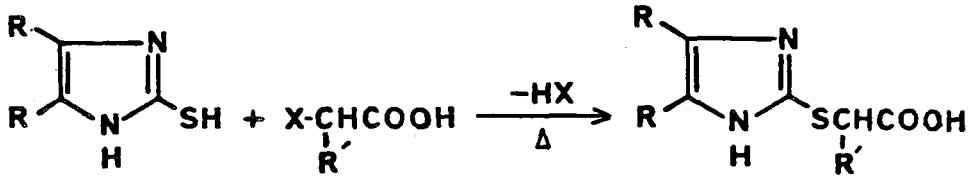
Ester, asid klorürü ya da asid anhidridlerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oluşan hidrazidlerin, değişik farmakolojik etkiler içermesi



yanında, $-\text{NH}_2$ grubunun reaksiyon kapasitesinin fazla olması nedeniyle kondensasyon, katım gibi reaksiyonları kolaylıkla verebilmeleri, bu bileşiklerle çalışılmasına geniş ölçüde olanak sağlamıştır. Genel bilgiler bölümünde belirtildiği gibi, yaptığımız literatür araştırmalarında, [4,5-bis(fenil/süstitüefenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptasetik asid hidrazid ve hidrazid-hidrazonlarla ilgili pek fazla araştırma bulunmamaktadır.

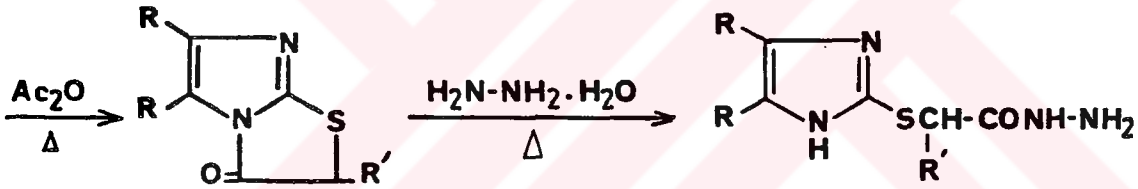
1961 de P.M.Kochergin (68) [4(5)-p-süstitüefenil-2-imidazoliltiyo]asetik asid ve [(4,5-difenilimidazol-2-il)tiyo]asetik asidin sentezini yapmış, bunu izleyen diğer bir çalışmada bir önceki araştırmada elde ettiği asidi ester haline

çevirdikten sonra hidrazin hidratla etkileştirerek hidrazid türevlerini hazırlamıştır (69). Genel olarak (4,5-disüstitüe-2-imidazoliltiyo)alkanoik asid hidrazidleri, (4,5-disüstitüe-2-imidazoliltiyo)alkanoik asidlerin asetik anhidrid ile ısıtılmasıyla oluşan 5,6-disüstitüe-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazol-3-on bileşiklerinin hidrazin hidrat ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir (72,82,85).



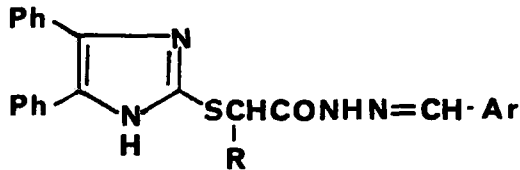
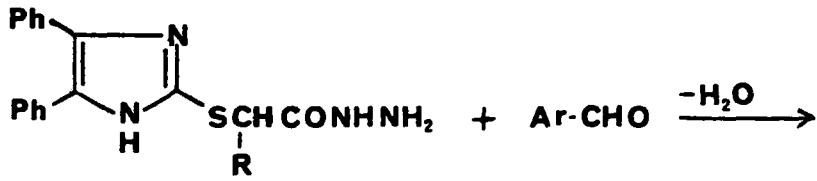
R = C₆H₅

R' = H, CH₃, -CH(CH₃)₂



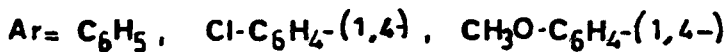
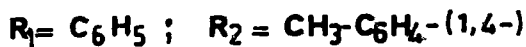
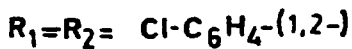
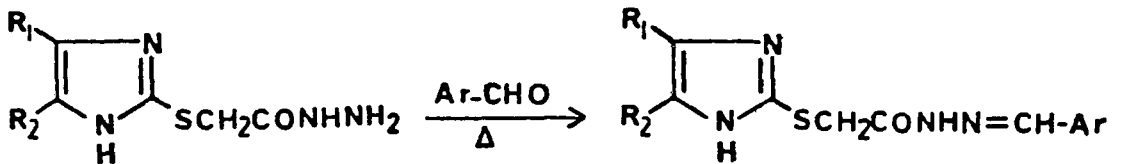
Bu çalışmalarda, sentezlenen hidrazid türevleri aldehidlerle kondanse edilerek hidrazon türevleri kazanılmıştır. Bununla ilgili ayrıntılı bilgi aşağıda verilmektedir.

M.I.Ali ve arkadaşları (72) (4,5-difenilimidazol-2-iltiyo)asetik, 2- ve 3-(4,5-difenilimidazol-2-iltiyo)propionik asid hidrazidlerini, aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını hazırlamışlardır.

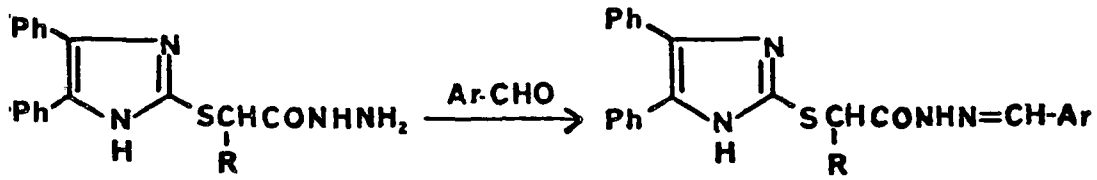


R	Ar
H	C ₆ H ₅
H	NO ₂ -C ₆ H ₄ (1,3-)
H	CH ₃ O-C ₆ H ₄ (1,4-)
H	(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₅ (1,4-)
CH ₃	C ₆ H ₅
CH ₃	NO ₂ -C ₆ H ₄ (1,4-)
CH ₃	CH ₃ O-C ₆ H ₄ (1,4-)
CH ₃	Cl-C ₆ H ₅ (1,4-)

M.A.Salama ve arkadaşları (82) [(4,5-difenil/4,5-disübstitüefenil)imidazol-2-iltiyo]asetik asid hidrazidlerini benzaldehid anisaldehyd, ve p-klorobenzaldehid ile etkileştirerek %70-85 verimle hidrazon türevlerini elde etmişlerdir.



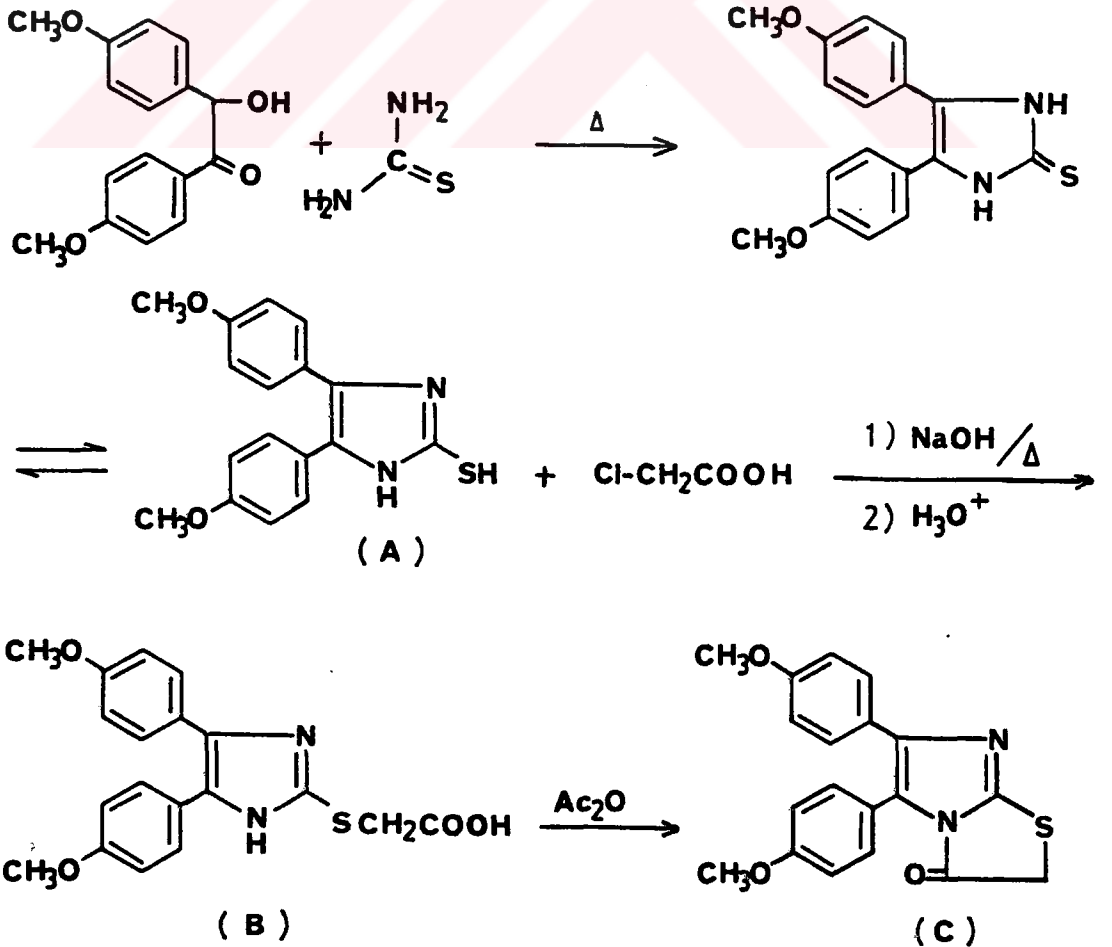
A.Gürsoy ve arkadaşları (85) (4,5-difenilimidazol-2-il) merkaptoasetik asid ve 2-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asid hidrazidlerini aldehidlerle ısıtmak suretiyle hidrazid-hidrazon sentezlerini yapmışlardır.

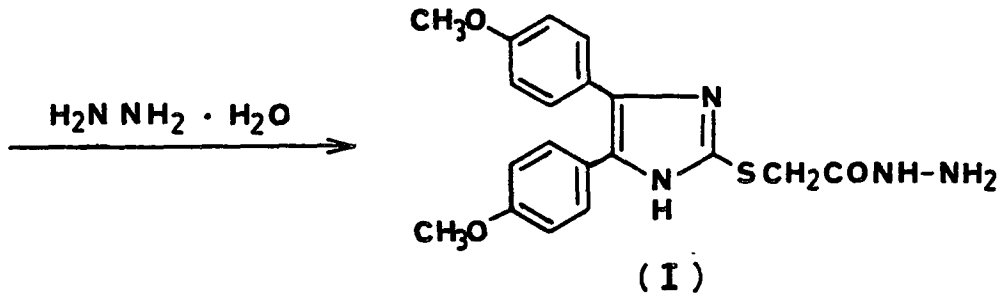


<u>R</u>	<u>Ar</u>
H	CH ₃ C ₆ H ₄ -(1,4)
H	HO C ₆ H ₄ -(1,2 ve 1,4)
H	CH ₃ OC ₆ H ₄ -(1,2)
H	O ₂ N C ₆ H ₄ -(1,2 ve 1,4)
H	(HO)(CH ₃ O) C ₆ H ₃ -(1,4,3)
H	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -(1,3,4)
H	(OCH ₂ O) C ₆ H ₃ -(1,3,4)
H	Cl ₂ C ₆ H ₃ -(1,3,4)
H	(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -(1,2,4)
(CH ₃) ₂ CH-	C ₆ H ₅ -
(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ C ₆ H ₄ -(1,4)
(CH ₃) ₂ CH-	O ₂ N C ₆ H ₄ -(1,4)
(CH ₃) ₂ CH-	Cl C ₆ H ₄ -(1,4)

[4,5-Bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid ilk kez 1972 de A.Mustafa ve arkadaşları (71) tarafından [4,5-bis (4-metoksifenil)-2-merkптоimidazolün kloroasetik asid ile etkileştirilmesinden elde edilmiştir. Yapılan araştırmalarda bu asidin hidrazid ve hidrazid-hidrazonlarının literatürde bulunmayışı, bizleri bu çalışmaya yöneltti.

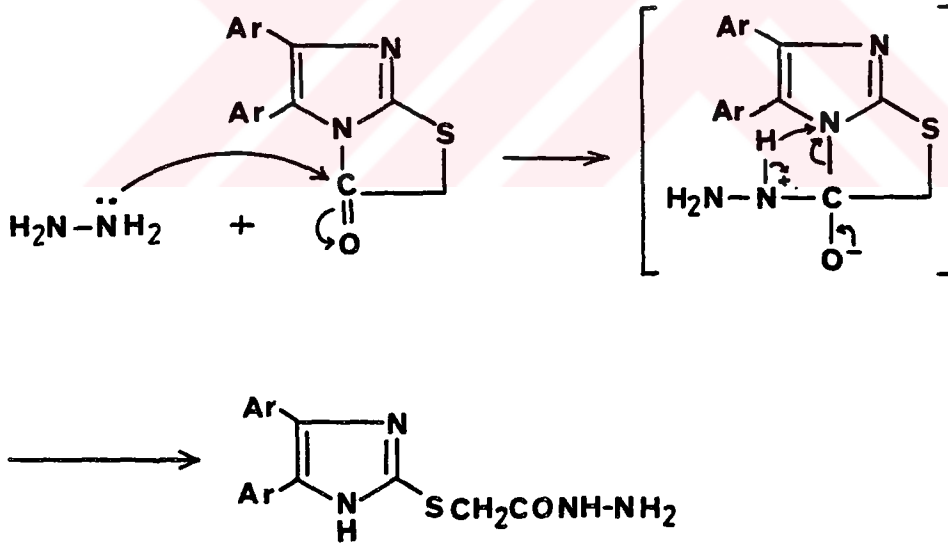
Çalışmamızın başlangıç maddesi olan, 4,5-bis(p-metoksifenil)imidazol-2-tiyon'u (A), anisoin ve tiyüreyi DMF içinde 5 saat ısıtmak suretiyle elde ettik ve bu bileşiği önce kloroasetik asid ile alkali ortamda etkileştirerek [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asidi (B), sonra sonuncu bileşiği asetik anhidrid ile ısıtmak suretiyle 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-on'u (C) hazırladık (85). Literatür yöntemine göre hazırladığımız (C) maddesini hidrazin hidrat ile ısıtarak hidrazinolize uğratarıp [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid hidrazidini (madde I) elde ettik.



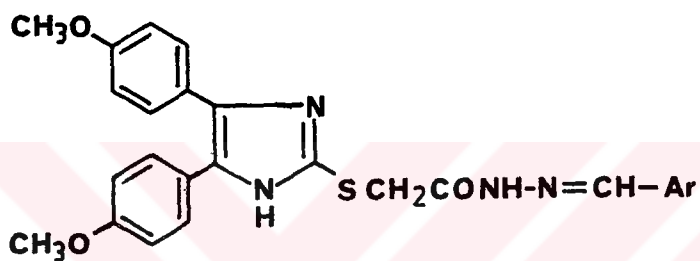
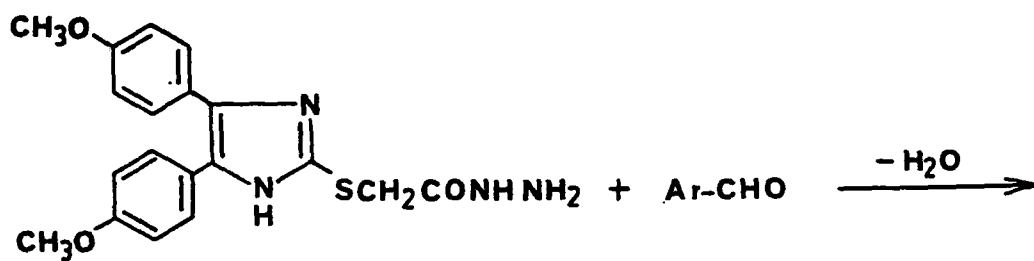


Madde I : [4,5-bis (4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]
merkptoasetik asid. hidrazid.

(C) maddesinin hidrazin hidratla ısıtılması ile kazanılan madde I'in oluşum mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilebilir.



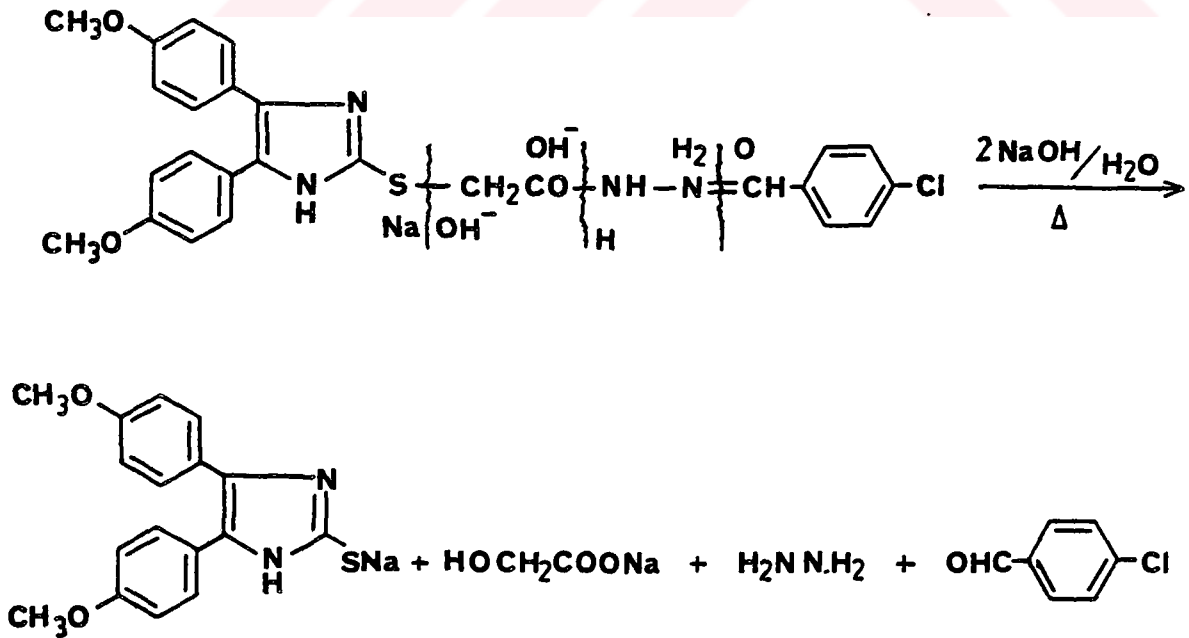
Çalışmanın diğer bir aşamasında, sentezini yaptığımız madde I'i değişik aldehydlerle, örneğin benzaldehid, salisilaldehid, anisaldehyd, vanilin, etilvanilin, p-dimetilaminobenzaldehid, p-floro-, p-kloro-, p-bromobenzaldehid ve p-nitrobenzaldehyd ile reaksiyona sokarak aşağıda formülleri verilen [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkptoasetik asid arilidenhidrazid yapısında on yeni bileşik kazandık.



<u>Madde</u>	<u>Ar</u>
II	C_6H_5-
III	$HO C_6H_4-(1,2)$
IV	$CH_3O C_6H_4-(1,4)$
V	$(HO)(CH_3O) C_6H_3-(1,3,4)$
VI	$(HO)(C_2H_5O) C_6H_3-(1,3,4)$
VII	$(CH_3)_2N C_6H_4-(1,4)$
VIII	$F C_6H_4-(1,4)$
IX	$Cl C_6H_4-(1,4)$
X	$Br C_6H_4-(1,4)$
XI	$O_2N C_6H_4-(1,4)$

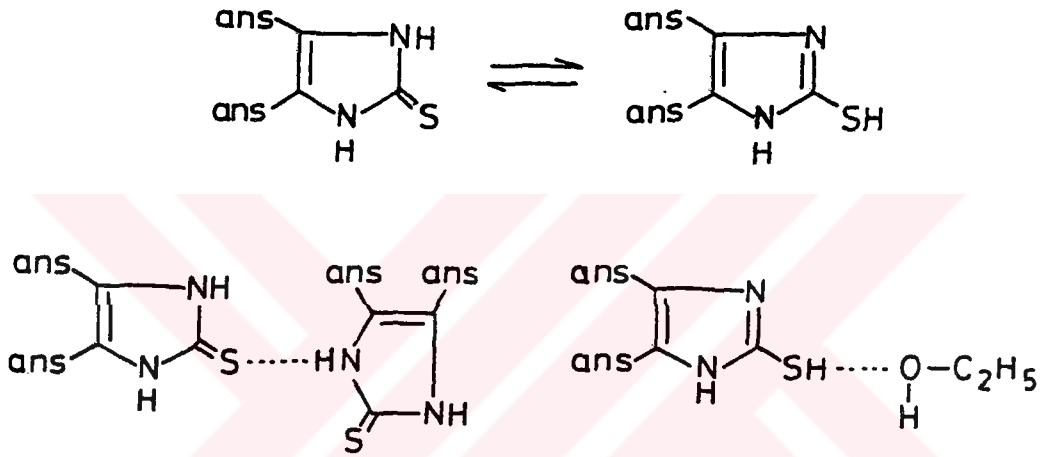
Hidrazid ile karbonil bileşikleri arasındaki reaksiyonun mekanizması aşağıdaki şekilde açıklanabilir. Aldehid ve ketonların hidrazidle reaksiyonu nükleofilik bir grubun doymamış karbona katımıdır. Karbonil bileşiklerinde oksijenin elektron çekici özelliği nedeniyle karbonil karbonunun elektron yoğunluğu azalmakta, nükleofil bu karbona yönelerek, karbon ile nükleofil arasında bağ meydana gelirken karbon-oksijen bağı açılmaktadır. Oluşan ara üründe azotun (+) yüklü olması nedeniyle, protonunu oksijene vererek aynı karbon atomunda iki elektronegatif grup taşıyan gergin bir yapı meydana gelmekte ve molekül bir mol su kaybederek -CH=N- bağı oluşmaktadır.

Genel olarak, I-XI maddeleri beyaz renkli prizmatik billuri, e.d.net bileşiklerdir. Bu bileşiklerin -CONH-N=CH-Ar yapılarını kimyasal olarak kanıtlamak amacıyla madde IX prototip olarak alınıp 2N NaOH ile 5 saat ısıtmak suretiyle hidroliz edilmiştir. Çözelti asidlendirildikten sonra çöken madde ve süzütünün eterli ekstratının İTK ile yapılan kontrolünde, çöken maddenin (e.d.207-216) A maddesi, eterli ekstrenin p-klorobenzaldehid olduğu saptanmıştır.

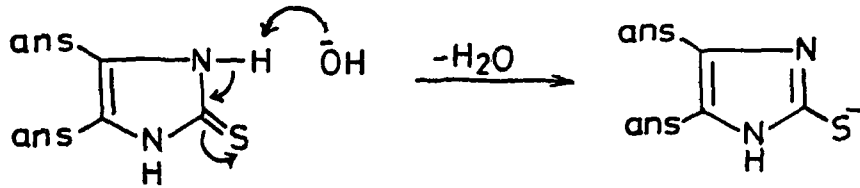


Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

UV Bulguları : Tiyon-tiyol totomerisinin söz konusu olduğu A maddesinin klasik kitaplarda da belirtildiği gibi katı halde ve polar çözücülerde intermoleküler hidrojen bağı nedeniyle tiyon şeklinde;



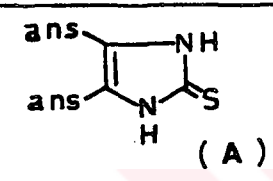
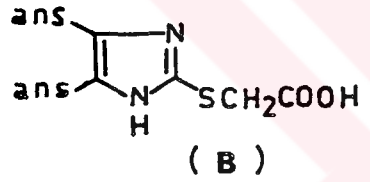
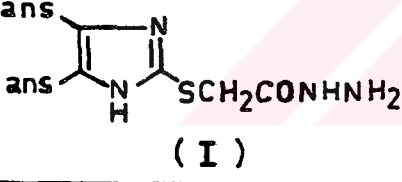
apolar çözücülerde ve alkalilerde ise tiyol şeklinde olduğu bilinmektedir :



4,5-Difenilimidazolün 225 (omuz), 252 ve 280 nm de, 4,5-difenilimidazol-2-tion'un 222, 280 ve 330 (omuz) nm de absorpsiyon yaptığı literatürde (87) belirtilmiştir. Bu yapıda, p-konumuna metoksi grubunun gelmesi ile 222 nm deki absorpsiyon maksimumu batokromik kayma ile 236 nm de gözlenmiştir. (A) maddesine tiyol grubundan -CH₂COOH bağlanması ile, B maddesinin λ maksimumlarında bir değişme olmamış ve λ maksimumlar yine 202, 236 ve 279 nm de bulunmuştur.

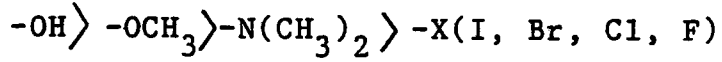
[4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid hidrazidi olan madde I'in etanolde alınan UV spekturumunda 203, 237 ve 280 nm lerde absorpsiyon maksimumlarının gözlenmesi bu maksimumların ana yapıdan ileri geldiğini, ve bağlanan grupların halka mezomerisine bir katkıları olmaması nedeniyle absorpsiyon maksimumlarında bir değişme olmadığını göstermektedir (Bkz. Tablo 1).

TABLO 1 : A, B ve Madde I'in UV Absorpsiyon Maksimumları

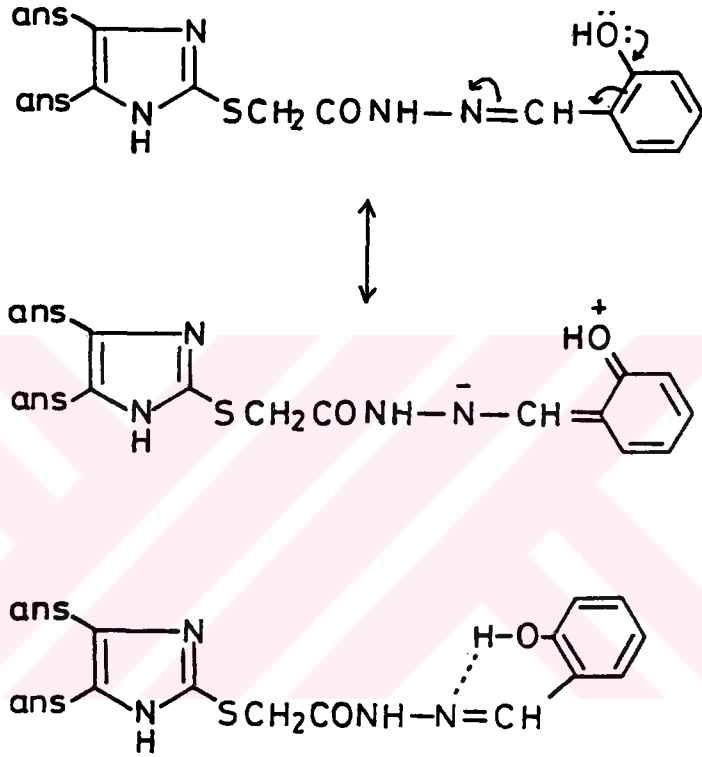
	EtOH λ maks. (ϵ)	NaOH λ maks. (ϵ)
 (A)	202 (40891) 236 (16368) 281 (19243)	214 (10837) 233 (10087) 275 (9744) 305*
 (B)	202 (47376) 236 (19521) 279 (20669)	214 (15779) 237 (15112) 280 (15594) 300*
 (I)	203 (39443) 237 (16415) 280 (16300)	214 (15145) 236 (15414) 281 (15414) 297* *(omuz)

Hidrazid-hidrazon yapısı içeren II-IX maddelerinin etanolde alınan UV spekturumlarında ana yapıdan ileri gelen λ maksimumlarda (madde I: 203, 237 ve 281 nm), hidrazid grubuna benziliden artığının bağlanmasıyla absorpsiyon maksimumlarda belirgin bir değişiklik olmamakla beraber, benziliden artığındaki süstitüentin elektron veren ya da elektron çeken grup olmasına bağlı olarak bazı kaymalar saptanmıştır (Bkz. Tablo 2).

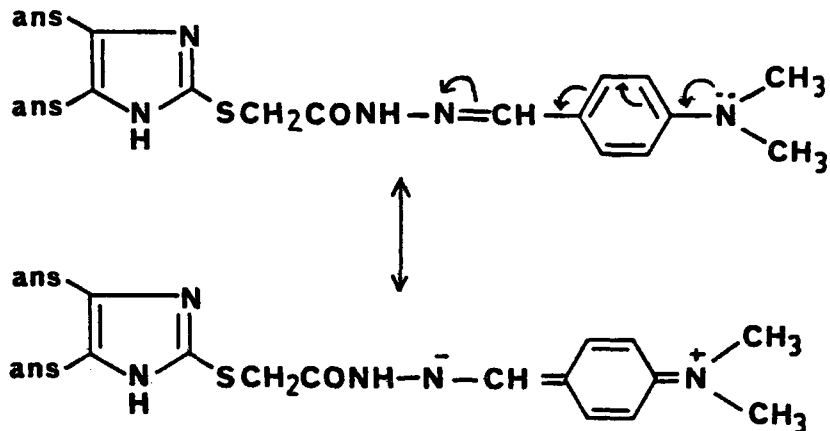
Ariliden artığında oksokromik gruplar içeren maddelerde bu grupların elektron vererek halka ile mezomeriye girmesi nedeniyle batokromik kayma olmakta ve bunların batokromik kaydırmaları elektronegatiflik sırası ile uyum göstermektedir.



Madde III de, $-\text{OH}$ grubunun ortaklanmamış elektronlarını halkaya vermesi ve hidrojen bağı yapması nedeniyle 292 nm de ayrı bir absorpsiyon maksimumu saptanmaktadır.

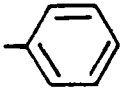
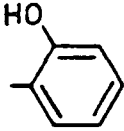
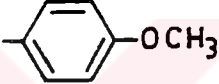
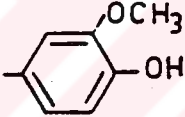
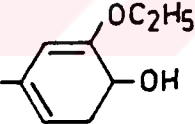
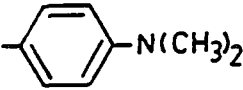
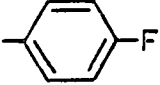
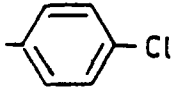
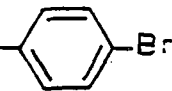
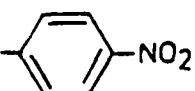


IV, V ve VI maddelerinde, sübstitüentin halka ile mezo-meriye girmesi sonucu, sübstitüent içermeyen benziliden türevinin (madde II) 282 nm deki absorpsiyon maksimumu sırasıyla 291, 294 ve 293 nm'e kaymaktadır.



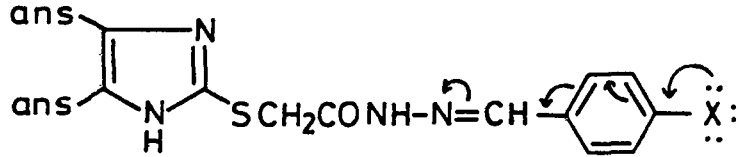
TABLO 2

[4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptoasetik asid arilidenhidrazidlerinin (II-XI) UV karakteristikleri

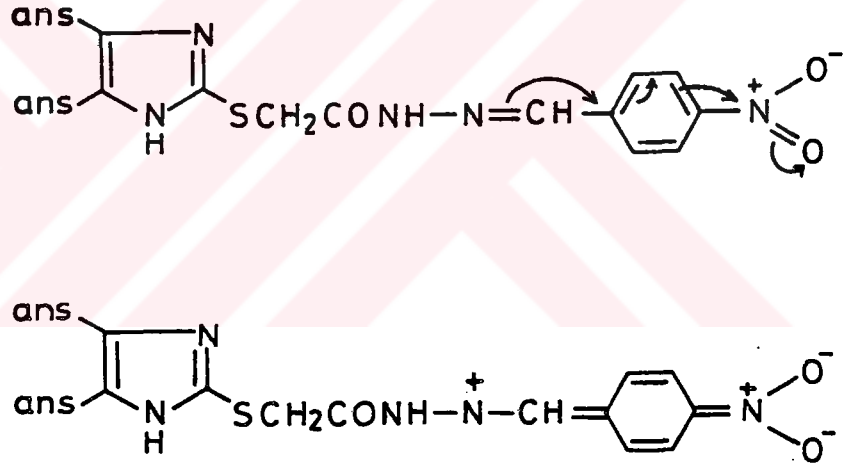
Madde	-Ar	$\lambda_{\text{EtOH maks. nm}} (\epsilon)$
II		282 (40405) 237 (22494) 203 (56047)
III		320* 292* 281 (35419) 233 (29898) 203 (56378)
IV		291 (36791) 230* 225 (25482) 203 (52220)
V		316* 294 (3215) 234 (2567) 201 (6482)
VI		316* 293 (9107) 282* 232 (9267) 200 (19866)
VII		348 (29854) 304 (27224) 237 (29028) 203 (57953)
VIII		282 (38997) 238 (21583) 203 (51997)
IX		287 (44513) 238* 202 (56376)
X		287 (42681) 238* 203 (53103)
XI		299 (31000) 236 (29344) 203 (59828)

*(OMUZ)

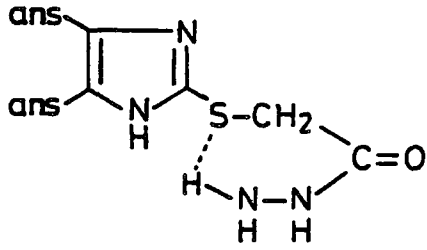
Klor ve brom içeren maddelerde (IX ve X) batokromik kayma (287 nm) olurken, flor atomunun polarizleme kapasitesinin hidrojene çok yakın olması nedeniyle madde VIII deki absorpsiyon maksimumlarınının madde II (benziliden türevi) ile aynı olduğu gözlenmektedir.



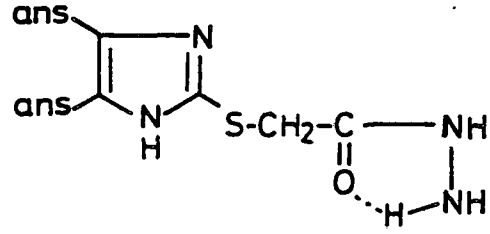
Nitro grubu içeren madde XI de, sübstitüentin halkadan elektron çekmesi sonucu, 282 nm deki absorpsiyon maksimum 299 nm de saptanmaktadır.



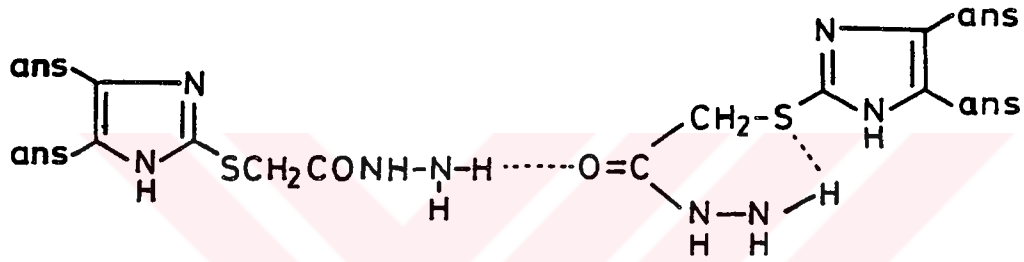
IR Bulguları : Madde I'in KBr içinde alınan IR spektrumunun değerlendirilmesinde, hidrazid-NH₂ grubu hidrojen bağı yapması nedeniyle 3320 ve 3260 cm⁻¹ de, hidrazid NH grubu 3138 cm⁻¹ de saptanmıştır. Hidrojen bağı molekül içi (A ve B) ya da moleküller arası (C ve D) olabilir. Madde kloroformda çözünmediği için, hidrojen bağının türü saptanamamıştır. Ancak madde nin aşağıda gösterildiği gibi (D) hidrojen bağı yapabileceği düşünülmektedir.



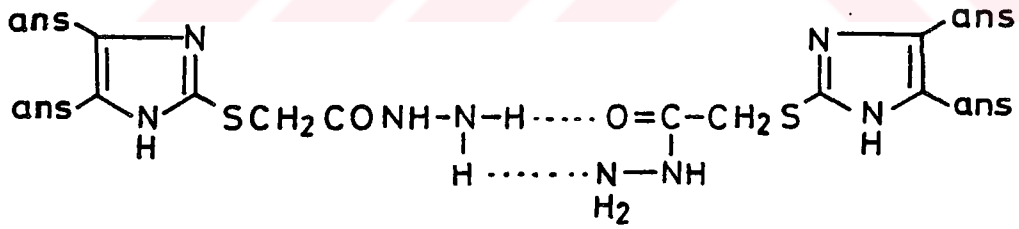
(A)



(B)



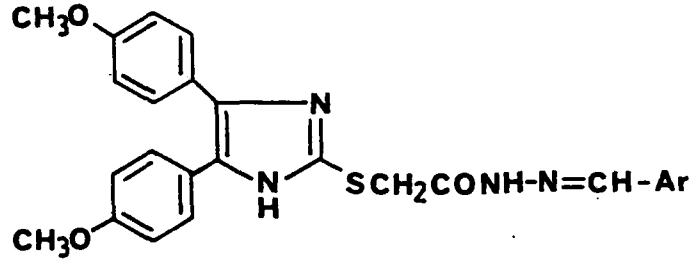
(C)



(D)

Hidrazid C=O gerilme bandı, amid I bandı, 1650, NH eğilme ve C-N gerilme kombine bandı olan amid II ve amid III bandları 1545 ve 1290 cm^{-1} de, anisil artığındaki metoksi grubunun asimetric ve simetric C-O gerilme bandları 1242 ve 1031 cm^{-1} de saptanmıştır.

Hidrazid-hidrazon yapısındaki II-IX maddelerinde ana yapıya ait bandlar tüm maddelerde ortak olarak gözlenmiş ve literatür verilerine uygun olarak çıkması gereken yerlerde bulunmuştur (Bkz. Tablo 3).



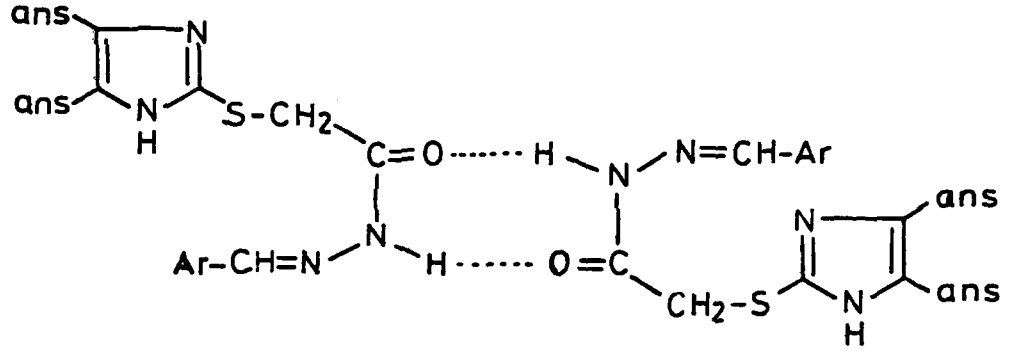
Aromatik C-H gerilme bandı 3080-3032; aromatik halka C=C, imidazol C=N, ve amid II bandları 1608-1495 cm⁻¹ arasında aynı alanda gözlenmiştir. Ariliden hidrazon -CH=N- gerilme bandı 1615-1604; C=O gerilme bandı, amid I bandı, 1670-1650, NH eğilme ve C-N gerilme kombine bandı, amid III bandı, 1295-1285; anisil artığındaki metoksi grubuna ait asimetrik ve simetrik =C-O gerilme bandı 1250-1245 ve 1035-1020 cm⁻¹ arasında izlenmiştir.

Hidrazid-hidrazon (CONHN=CH-) grubunun N-H gerilme titreşimleri, cis ya da trans şekilde hidrojen bağı yaparak düşük frekanslara kayabilir. Maddelerde bu bandlar 3220-3100 cm⁻¹ arasında gözlendiğine göre, cis amidlere uygun olarak (88) hidrojen bağı yaptığı anlaşılmaktadır. Nitekim, madde IV ün CHCl₃ içinde alınan IR spekturumunda bandın 3190 cm⁻¹ de gözlenmesi bu verileri doğrulamaktadır. İmidazol NH gerilme titreşimleri KBr de hidrojen bağı yapmaları nedeniyle aynı alanda band vermektedir (89).

Tablo 3
[4,5-bis(4-metoksifenil) - 1H-imidazol-2-il] merkaptosetik asid hidrazid ve arilid hidrazidlerin orlak IR karakteristlikleri

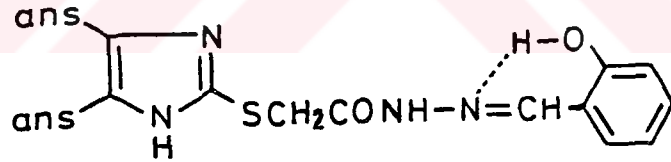
Madde	O-H ve N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	OCH ₃ C-H g.b.	Hidrazid C=O g.b. (amid I bandı)	Hidrazon C=N g.b.	Aromatik C=C, C=N ve amid II bandı	NO ₂ asim. / sim g.b. ve C-N g.b.	OCH ₃ asim. / sim. C-H g.b.	Fenol C-O g ve D-H e. komb bandı	Amid III bandı	OCH ₃ asim / sim. C-O g.b.	Aromatik C-X g. b.	Substitue Benzen
I	3320 3260 3140	3032	2945 2900 2830	1650		1608 1515 1495	1458 1376	1290	1242 1031				830 (1,4)
II	3180	3060	2995 2924 2830	1655	1609	1570 1510 1495	1458 1367	1290	1245 1025				830 (1,4) 752 (mono) 688 (mono)
III	3200	3058	2960 2830	1670	1615	1610 1570 1515 1495	1460 1364	1290	1245 1030				820 (1,4) 750 (1,2)
IV	3180	3070	2960 2940 2840	1660	1600	1575 1510 1502	1462 1370	1295	1250 1032				831 (1,4)
V	3380 3210	3060	2970 2940 2840	1660	1612	1600 1514 1500	1461 1380	1290	1247 1030				835 (1,4)
VI	3320 3220	3060	2990 2940 2840	1650	1610	1595 1580 1510 1500	1465 1375	1285	1247 1035				870 (1,3,4) 810 (1,3,4) 830 (1,4)
VII	3130	3080	2920 2840	1660	1605	1600 1520 1500	1462 1363	1295	1250 1035				830 (1,4)
VIII	3100	3060	2958 2930 2830	1660	1604	1597 1505 1495	1460 1363	1290	1245 1025			1230	825 (1,4)
IX	3100	3060	2955 2920 2830	1660	1605	1595 1510 1495	1458 1360	1290	1243 1028			1085	825 (1,4)
X	3440	3060	2950 2840	1665	1604	1595 1570 1510 1495	1460 1365	1290	1245 1020			1070	830 (1,4) 825 (1,4)
XI	3418 3110	3070	2960 2935 2838	1670	1610	1575 1515 1495	1460 1360	1290	1245 1025				830 (1,4)

g.b. = gerilme bandı e.b. = egilme bandı

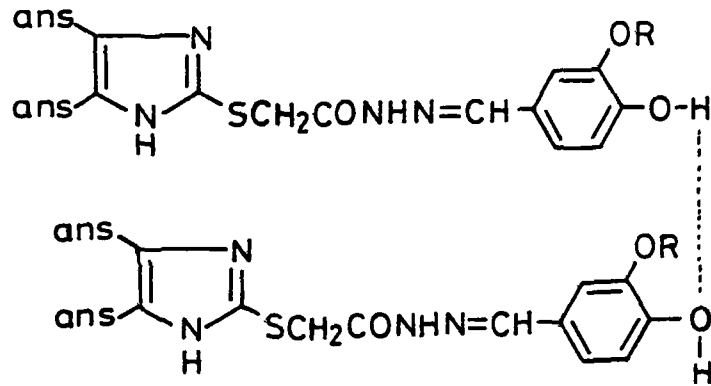


cis-hidrojen bağı oluşturmuş yapı

Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerde ortak bandlar dışında arilidenamino artığındaki süstitüentlere ait bandlar spektrumlarında saptanmıştır, madde III de intramoleküler hidrojen bağı yapmış O-H gerilme bandı 3200 cm^{-1} de (yaygın band, madde CHCl_3 da çözünmediği için seyreltme ile hidrojen bağındaki değişiklik saptanmamıştır), madde V ve VI da intermoleküler hidrojen bağı



yapmış O-H gerilme bandı 3380 ve 3320 cm^{-1} de, fenol grubu C-O gerilme ve

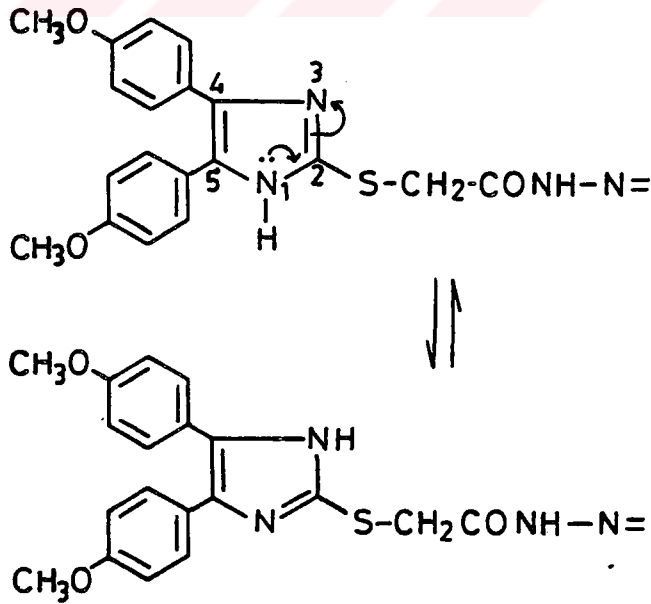


R = CH_3 , C_2H_5

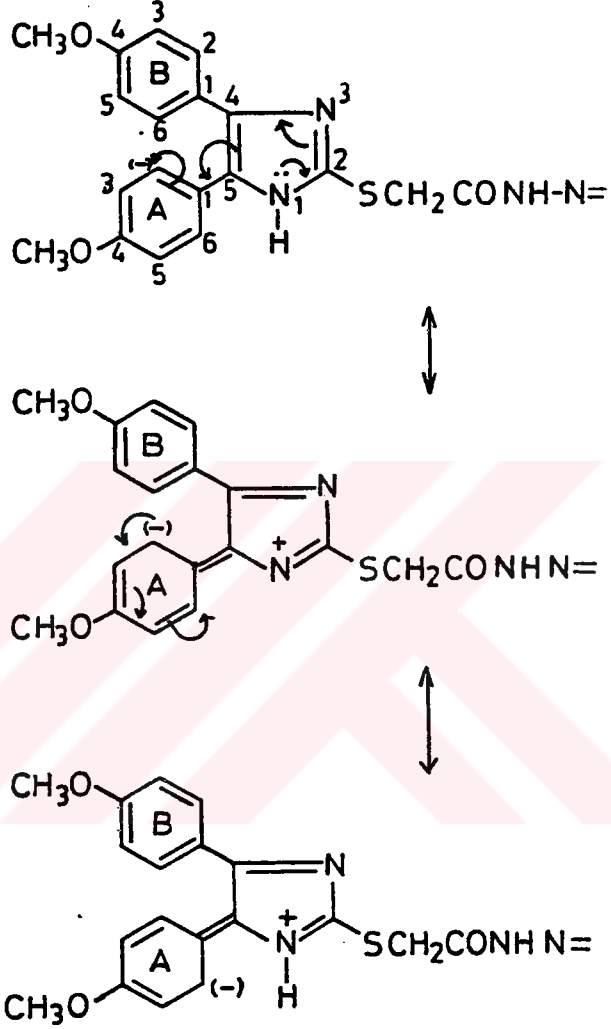
O-H eğilme deformasyon bandları madde III de 1362 ve 1170 madde V ve VI da sırası ile 1372 ve 1170, 1380 ve 1172 cm^{-1} de gözlenmiştir. Madde VIII, IX ve X da aromatik halkaya bağlı C-F, C-Cl ve C-Br gerilme bandları sırası ile 1230, 1085, 1070 cm^{-1} de, madde XI de nitro grubunun asimetric ve simetric NO_2 gerilme bandları 1526 ve 1340 cm^{-1} de izlenmektedir (Bkz. Tablo 3).

NMR Bulguları : Madde I'in NMR spekturumunun değerlendirilmesinde, integral değerlerinden maddenin 1/2 mol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ tuttuğu anlaşılmaktadır. Nitekim maddenin elementel analiz sonuçları da bu durumu doğrulamaktadır. Etanol'ün metil protonları, 1.00 ppm de triplet (J:6.98 Hz), metilen protonları 3.43 ppm de kuartet (J: 6.88 Hz) olarak gözlenmiştir.

Maddelerimizin ortak yapısını oluşturan 4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol halkasının 4,5-konumuna bağlı p-metoksifenil (anisil) artığındaki metoksi protonları ve aromatik protonların, totomeri nedeniyle aynı kimyasal çevreye sahip olmalarına rağmen farklı yerlerde pik vermeleri;



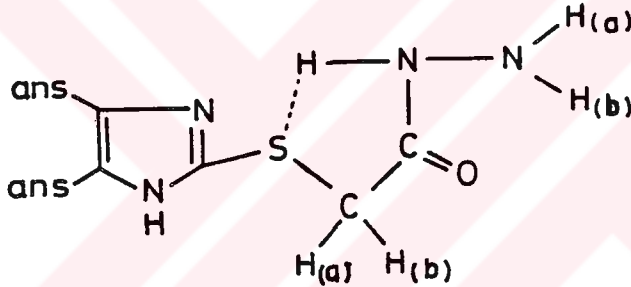
1-nolu azotun ortaklanmamış elektronlarını halkaya vererek mezo-meriye girmesi ile açıklanabilir.



A halkasının 2 ve 6-konumundaki protonları B halkasının 2'- ve 6'- konumundaki protonlarına göre elektron bulutu ile daha fazla gölgelenmektedir. Bu durum A ve B halkalarının C_{2,6} - ile C_{2',6'} - ve C_{3,5} - ile C_{3',5'} - protonlarının magnetik ekivalan olmadıklarını göstermektedir. Nitekim madde I'in NMR spektrumunda dört ayrı dubletin gözlenmesi bu düşüncemizi doğrulamaktadır. Öte yandan elektron veren bir sübstitüent olan metoksi grubu etkisiyle C_{3,5} - ve C_{3',5'} - protonları C_{2,6} - ve C_{2',6'} - protonlarından daha fazla gölgelenmektedir. Bu bilgilere

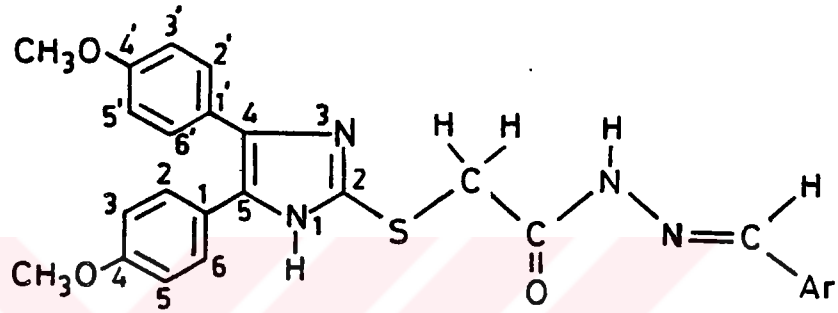
dayanarak 6.85 ppm deki dublet (J: 8.63 Hz) in A halkasının (imidazolün 5-konumuna bağlı p-metoksifenil) C_{3,5}-protonlarına, 6.96 ppm deki dublet (J: 8.63 Hz) in ise B halkasının (imidazolün 4-konumuna bağlı p-metoksifenil) C_{3',5'}-protonlarına; 7.31 ppm deki dubletin (J: 8.56 Hz) C_{2,6}-protonlarına, 7.38 ppm deki dubletin (J: 8,5 Hz) C_{2',6'}-protonlarına ait olduğunu söyleyebiliriz. Aynı durum metoksi protonları içinde söz konusudur. A halkasına bağlı olan C₄-OCH₃ protonları 3.74, B halkasına bağlı olan C₄-OCH₃ protonları 3.77 ppm de singlet halinde gözlenmektedir.

SCH₂CO grubu ve hidrazid NH₂ protonları 4.34-4.41 ppm arasında pik vermektedir. Hidrazid NH protonu kükürt ile hidrojen bağı yaptığından, CH₂ protonlarının kimyasal çevrelerinin



farklı olmasına, dolayısıyla bu protonların farklı yerlerde pik vermelerine neden olmaktadır. Nitekim maddenin atom modeli yapıldığında C-H (b) nin karbonil ile aynı düzlemde diğerinin C-H (a) ise karbonilden uzakta yer aldığı görülmektedir. Aynı durum NH₂ protonları için de söz konusu olduğundan, karbonil grubunun anisotropik etkisi ile H_b protonları daha düşük alanda gözlenmektedir. 4.34 ve 4.36 ppm deki CH₂ protonlarına, 4.38 ve 4.41 ppm deki piklerin NH₂ protonlarına ait olduğu söylenebilmekte ve D₂O ile döteryum değişmesi yapıldıktan sonra bu piklerin spektrumdan kalktığı görülmektedir (Bkz. Şekil 2). Hidrojen bağı yapmış hidrazid CONH protonu 9.43 ve imidazol NH protonu 12.50 ppm de singlet halinde pik vermektedir.

Hidrazid-hidrazon yapısı içeren II-XI maddelerinde ortak olan gruplar nedeniyle DMSO-d₆ içinde alınan NMR spekturumları birbirine benzemekte ve ana yapıdan ileri gelen pikler spekturumlarda da literatüre uygun olarak çıkması gereken yerlerde gözlenmektedir (85) (Bkz. Tablo 4).



İmidazol halkasının 4,5-konumuna bağlı p-metoksifenil artığındaki C₄-OCH₃ ve C_{4'}-OCH₃ protonları 3.71-3.73 ve 3.76-3.78 ppm arasında singlethalinde çıkmaktadır. SCH₂CO grubu protonları 3.89-3.98 ve 4.30-4.35 ppm arasında olmak üzere iki ayrı yerde singlet halinde pik vermekte ve piklerin integral değerlerinin toplamı iki protona karşı gelmektedir. SCH₂CO protonlarının tek singlet değil de iki ayrı singlet halinde gözlenmesi kimyasal bakımdan ekivalan olan bu protonların magnetik ekivalan olmadıklarını göstermektedir. Tüm maddelerde CH=N protonunun 7.86-8.31 ve 8.00-8.41, CONH protonunun 11.37-11.85 ve 11.57-12.05, imidazol NH ının 12.40-12.51 ve 12.50-12.53 ppm ler arasında ikişer singlet halinde gözlenmeleri ve her bir singlet çiftin integral değerinin tek bir protona karşı gelmesi bu bileşiklerin isomer karışımı olduğunu düşündürmektedir. Maddelerde hidrazid-hidrazon C=N e göre protonların farklı düzlemlerde bulunmaları, çifte bağ etrafında dönmenin sınırlı olmasına, aynı zamanda -CONH grubundaki azotun ortaklanmamış

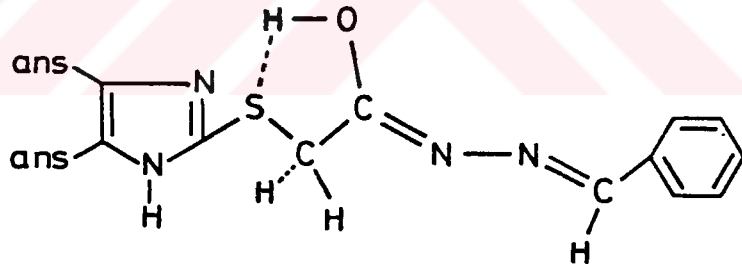
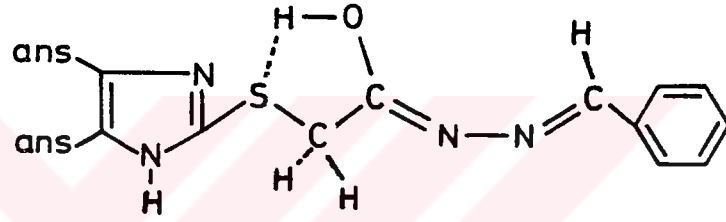
Tablo 4

4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-tilimerkeptosetik asid eritlenhidrazidlerin ortak NMR karakteristikleri

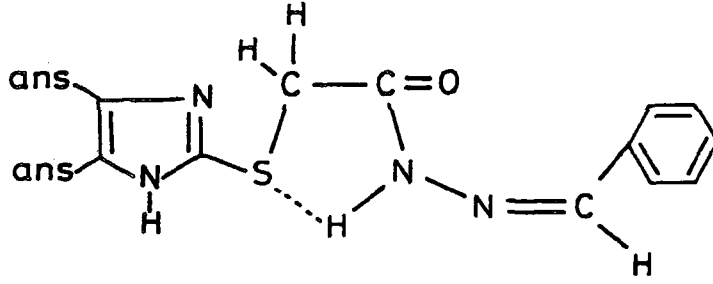
Madde	Süblans (ariliden)	C ₄ -OCH ₃ C ₄ '-OCH ₃	SCH ₂ CO	p- anelli protonları C ₃ ,5-H ve C ₃ '',5'-H		C ₂ ,6-H ve C ₂ '',6'-H	Ariliden Protonları	N=CH	CONH	imidazol NH
II		3.72 ve 3.77 (6H,s)	3.94 ve 4.34 (2H,s)	6.79,6.83 ve 6.93,6.96 (4H,dddd)	7.26 ve 7.35 (4H,dd)	7.39 - 7.69 (5H,m)	7.39 - 7.69 (5H,m)	11.58 ve 11.88 (1H,s)	12.46 ve 12.53 (1H,s)	
III	10.06 ve 10.99 (1H,s,OH)	3.72, 3.74 ve 3.77 (6H,s)	3.94 ve 4.32 (2H,s)	6.84 ve 6.93 (4H,dd)	7.27 ve 7.36 (4H,dd)	6.92-7.40(3H,m, C ₃ ,4,5-H) ^a 7.52 ve 7.66 (1H,ddd, C ₆ -H)	6.92-7.40(3H,m, C ₃ ,4,5-H) ^a 7.52 ve 7.66 (1H,ddd, C ₆ -H)	11.52 ve 12.05 (1H,s)	12.45 ve 12.51 (1H,s)	
IV	3.77 ve 3.80 (3H,s,OCH ₃)	3.72 ve 3.76 (6H,s)	3.91 ve 4.30 (2H,s)	6.80,6.83 ve 6.89,6.92 (4H,dddd)	7.25,7.31 ve 7.39 (4H,ddd)	7.00 (2H,d, C ₃ ,5-H) 7.57 ve 7.61 (2H,dd, C ₂ ,6-H)	7.00 (2H,d, C ₃ ,5-H) 7.57 ve 7.61 (2H,dd, C ₂ ,6-H)	11.45 ve 11.75 (1H,s)	12.45 ve 12.52 (1H,s)	
V	3.81 (3H,s,OCH ₃) 9.44 ve 9.51 (1H,s,OH)	3.73 ve 3.78 (6H,s)	3.91 ve 4.35 (2H,s)	6.78-7.08 (7H,m)	7.28 ve 7.36 (4H,dd)	6.78-7.08 (C ₂ ,5,6-H) ^a	6.78-7.08 (C ₂ ,5,6-H) ^a	11.38 ve 11.69 (1H,s)	12.40 ve 12.50 (1H,s)	
VI	1.29 ve 1.33(3H,1,0CH ₂ CH ₃) 4.00 (2H,q,0 CH ₂ CH ₃) 9.36 ve 9.43 (1H,s,OH)	3.73 ve 3.77 (6H,s)	3.90 ve 4.33 (2H,s)	6.78-7.24 (7H,m)	7.4 (2H,d)	7.31 (1H,d, C ₆ -H) 7.34 (1H,s, C ₂ -H) (C ₅ -H) ^a	7.31 (1H,d, C ₆ -H) 7.34 (1H,s, C ₂ -H) (C ₅ -H) ^a	11.37 ve 11.68 (1H,s)	12.40 ve 12.50 (1H,s)	
VII	2.91 ve 2.96 (6H,s, N(CH ₃) ₂)	3.72 ve 3.76 (6H,s)	3.89 ve 4.30 (2H,s)	6.81 ve 6.92 (4H,dd)	7.27 ve 7.38 (4H,dd)	6.62 ve 6.73(2H,dd, C ₃ ,5-H) 7.46 (2H,d, C ₂ ,6-H)	6.62 ve 6.73(2H,dd, C ₃ ,5-H) 7.46 (2H,d, C ₂ ,6-H)	11.25 ve 11.57 (1H,s)	12.42 ve 12.50 (1H,s)	
VIII	-	3.72 ve 3.77 (6H,s)	3.95 ve 4.33 (2H,s)	6.80 ve 6.94 (4H,dd)	7.30 ve 7.40 (4H,dd)	7.17(2H,t, C ₃ ,5-H) 7.73 (2H,d, C ₂ ,6-H)	7.17(2H,t, C ₃ ,5-H) 7.73 (2H,d, C ₂ ,6-H)	11.59 ve 11.89 (1H,s)	12.48 ve 12.53 (1H,s)	
IX	-	3.72 ve 3.77 (6H,s)	3.94 ve 4.31 (2H,s)	6.79 ve 6.92 (4H,dd)	7.23 ve 7.33 (4H,dd)	7.37 ve 7.50(2H,d, C ₃ ,5-H) 7.65 ve 7.69(2H,d, C ₂ ,6-H)	7.37 ve 7.50(2H,d, C ₃ ,5-H) 7.65 ve 7.69(2H,d, C ₂ ,6-H)	11.63 ve 11.92 (1H,s)	12.47 ve 12.53 (1H,s)	
X	-	3.72 ve 3.76 (6H,s)	3.94 ve 4.31 (2H,s)	6.79 ve 6.91 (4H,dd)	7.23 ve 7.32 (4H,dd)	7.54 ve 7.61 (4H,dd)	7.54 ve 7.61 (4H,dd)	11.63 ve 11.93 (1H,s)	12.47 ve 12.52 (1H,s)	
XI	-	3.64, 3.71 ve 3.74,3.76 (6H,s)	3.98 ve 4.30 (2H,s)	6.74 ve 6.88 (4H,dd)	7.18 ve 7.29 (4H,dd)	7.83 ve 7.93 (2H,dd, C ₂ ,6-H) 8.07 ve 8.29 (2H,dd, C ₃ ,5-H)	7.83 ve 7.93 (2H,dd, C ₂ ,6-H) 8.07 ve 8.29 (2H,dd, C ₃ ,5-H)	11.85 ve 12.15 (1H,s)	12.51 (1H,s)	

^a anelli C₃,5-H ve C₃'',5'-H ile birlikte gözleniyor

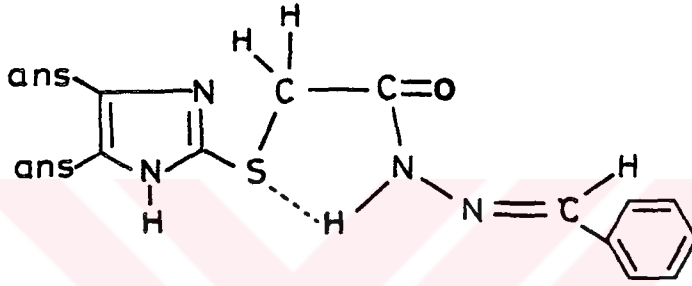
elektronlarını karbona vererek çifte bağ karakteri kazanmasına ve E (anti) ve Z (sin) isomerlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu bileşiklerde hidrazid (CONH) protonu, ya enol şekil üzerinden ya da doğrudan doğruya kükürt ile hidrojen bağı oluşturabilir. Enol şekli üzerinden kükürt ile hidrojen bağı yapmış madde II'nin atom modeli yapıldığında da görüldüğü gibi N-N tek bağı etrafındaki sınırlı dönme hareketi, çifte bağların birbirleri ile cis ya da trans durumda bulunmalarına neden olmaktadır böylece iki geometrik isomer söz konusu edilebilmektedir.



Diğer taraftan CONH'in kükürt ile yaptığı hidrojen bağı sonucu oluşan halka ile aromatik halkasının N=CH'a göre aynı yönde olduğu Z (sin) (III) ve zıt yönde olduğu E (anti) (IV) yapıları meydana gelmektedir.

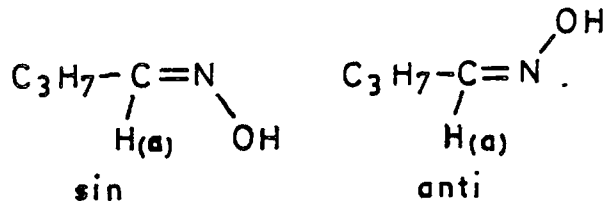


(III) Z (sin) yapısı



(IV) E (anti) yapısı

I ve II formülleri ile gösterilen yapılarda hidrojen bağı yapmış enol protonunun klasik kitaplarda da belirtildiği gibi (90) 14-15 ppm civarında gözlenmesine karşılık, III ve IV yapılarında amid NH protonunun enol protonuna göre daha küçük ppm lerde absorplandığı bilinmektedir. Buna göre maddelerimizin III ve IV yapısında olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca anti yapıların daha stabil ve daha düşük enerjili durum olduğu sin yapılarda sterik etkilerin baskın olduğu bilinen bir husustur. Bu nedenle anti yapılara ait protonlar daha büyük ppm değerlerinde gözlenmektedir. Buna örnek olarak n-butiraldehid oksimini verebiliriz. Sin durumunda a protonu 6.74 ppm de pik



verirken anti durumunda 7.45 ppm de gözlenmektedir (91). Ayrıca Dimmrock ve arkadaşları (92) 1-aril-1-etiltiyononan-3-on tiyosemikarbazonların anti ve sin isomerlerinin NMR spektrumlarındaki durumlarını incelemişler. Sin isomerlerin hidrojen bağı nedeniyle daha büyük ppm değerlerinde saptandığını bildirmişlerdir. A.Rutavicius (93) (Benzoksazol-2-iltiyo)asetik asid hidrazid hidrazonların yapısal isomerlerinin NMR daki durumlarını incelemiş ve polar çözümlerde E konformora doğru dengenin sağlandığını açıklamıştır. Benzer durum bizim çalışmalarımızda da gözlenmektedir (85). SCH₂CO grubu protonları anti isomerlerde 4.30-4.35 ppm arasında, Z isomerlerde 3.89-3.95 ppm arasında saptanırken, CH=N, CONH ve imidazol NH protonlarının integral değerlerinden hesaplanan isomer % miktarlarına dayanarak, sterik nedenler ve hidrojen bağının etki ile Z (sin) yapıda bu protonların E isomerlerine nazaran daha az gölgelendiği ve daha yüksek ppm değerinde pik verdiği söylenebilir. Hidrazid-hidrazon yapısındaki II-XI maddelerinde SCH₂CO, CH=N, CONH ve imidazol NH protonlarının E (anti) ve Z (sin) isomerlerdeki ppm değerleri ve bu isomerlerin % miktarları Tablo 5 de verilmiştir.

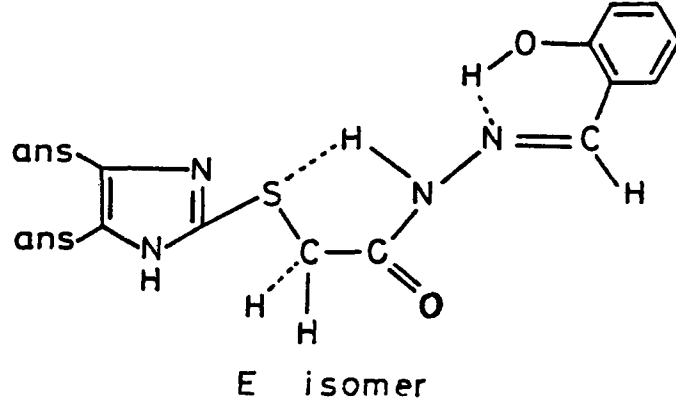
Ortak pikler yanısıra ariliden artığında bulunan diğer protonlar maddelere özel olarak aşağıdaki şekilde gözlenmiştir:

Madde III de salisiliden artığının C₃, 4,5- protonları anisil grubunun C_{3,5}- ve C_{3',5'}- protonları ile birlikte 6.92-7.40 ppm arasında pik vermektedir. C₆- protonu hem C₅- ve C₄- protonları ile etkileşerek double dublet halinde 7.52 ve 7.66 ppm de (J: 7.93, 1.2 Hz) gözlenmektedir. E isomerinde, fenol protonu azometin grubunun azotu ile intramoleküler hidrojen bağı yaptığı için daha düşük alanda, 10.99 ppm de, saptanmaktadır. CH=N protonu, intramoleküler hidrojen bağı ile oluşan halkanın dışında kaldığından, diğer maddelerin aksine E isomerinde 8.41, Z isomerinde 8.31 ppm de, CONH protonu benzer şekilde hidrojen bağının sterik etkisi ile E yapılarında daha az gölgelenerek 12.05 ppm de, Z yapılarında ise 11.52 ppm de gözlenmektedir.

Tablo 5

[4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptosetik asid arilidenhidrazidlerinin (II-XI) E ve Z isomerlerinin ppm değerleri ve % miktarları

Madde	δ imidazol NH		δ CONH		δ OH		δ N=CH		δ SCH ₂ CO	
	Z(%)	E(%)	Z(%)	E(%)	Z(%)	E(%)	Z(%)	E(%)	Z(%)	E(%)
II	12.53 (37)	12.46 (63)	11.88 (38)	11.58 (62)			8.16 (31)	8.00(69)	4.34 (62)	3.94 (38)
III	12.51 (41)	12.45(59)	12.05 (57)	11.52 (43)	10.06 (40)	10.99 (60)	8.41 (53)	8.31 (47)	4.32 (44)	3.94 (56)
IV	12.52 (40)	12.45 (60)	11.75 (39)	11.45 (61)			8.09 (34)	7.92 (66)	4.30 (55)	3.91 (45)
V	12.50 (46)	12.40 (54)	11.69 (42)	11.38 (58)	9.51 (49)	9.44 (51)	8.03 (45)	7.90 (55)	4.35 (38)	3.91 (62)
VI	12.50(53)	12.40 (47)	11.68 (44)	11.37 (56)	9.43 (48)	9.36 (52)	8.01 (48)	7.88 (52)	4.33 (42)	3.90 (58)
VII	12.50 (51)	12.42 (49)	11.57 (40)	11.25 (60)			8.00 (47)	7.86 (53)	4.30 (42)	3.89 (58)
VIII	12.53 (41)	12.48 (59)	11.89 (37)	11.59 (63)			8.17 (37)	7.99 (63)	4.33 (61)	3.95 (39)
IX	12.53 (35)	12.47 (65)	11.92 (35)	11.63 (65)			8.16 (35)	7.96 (65)	4.31 (65)	3.94 (35)
X	12.53 (36)	12.47 (64)	11.93 (36)	11.63 (64)			8.14 (34)	7.95 (66)	4.31 (64)	3.94 (36)
XI	12.51 (100)		12.15 (36)	11.85 (64)			8.28 (31)	8.04 (69)	4.30 (65)	3.98 (35)



Anisiliden türevi olan madde IV de, metoksi grubuna göre o-konumundaki $C_{3,5}$ - protonları 7.00 ppm de dublet (J: 8.92 Hz), metoksi grubuna göre m-konumundaki $C_{2,6}$ - protonları 7.57 ve 7.61 ppm dublet (J: 8.67 ve 8.61 Hz) halinde pik vermektedir.

Madde V de, vaniliden artığındaki CH_3O grubu protonları 3.81 ppm de singlet, $C_{2,5,6}$ -protonları anisil grubunun $C_{3,5}$, $C_{3',5'}$ - protonları ile birlikte multipler, intermoleküler hidrojen bağı yapmış fenol protonu 9.44 ve 9.51 ppm de singlet halinde gözlenmektedir.

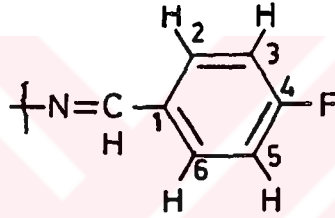
Madde VI da, E ve Z yapı nedeniyle C_2H_5O grubu metil protonları 1.29 ve 1.33 ppm de triplet (J: 6.94 Hz), metilen protonları 4.00 ppm de kuartet (J: 7.2 Hz), Ariliden C_5 - protonu 6.78-7.24 ppm arasında anisil $C_{3,5}$, $C_{3',5'}$, $C_{2,6}$ protonları ile birlikte multipler, 7.31 ppm de C_6 - protonu dublet (1H integral değerli, J: 8.97 Hz), 7.34 ppm de C_2 - protonu singlet halinde saptanmaktadır. Fenol protonu intermoleküler hidrojen bağı yapması nedeniyle 9.36 ve 9.43 ppm de iki ayrı singlet halinde gözlenmektedir.

V ve VI maddelerinde, fenol protonlarının integral değerlerinden hesaplanan yüzde miktarları, 9.51 ve 9.43 ppm de gözlenen piklerin Z isomerlerine 9.44 ve 9.36 ppm deki piklerin ise E isomerlerine ait olduğunu vurgulamaktadır. Nitekim, madde III de yalnız E isomerinde intramoleküler hidrojen bağı yapabilen fenol protonu 10.99 ppm de saptanması, intramolekül

hidrojen bağı yapmış yapılarda daha az gölgelenmenin olduğunu doğrulamaktadır.

Madde VII de $N(CH_3)_2$ grubu metil protonları E ve Z yapıları nedeniyle 2.91 ve 2.96 ppm de singlet, ariliden $C_{3,5}$ -protonları 6.62 ve 6.73 (J: 8.71 ve 8.73 Hz) ppm de çift dublet, $C_{2,6}$ -protonları 7.46 ppm dublet (J:8.51 Hz) halinde saptanmaktadır.

p-Florobenziliden artığı taşıyan madde VIII de, F^{19} un spin sayısı hidrojen gibi 1/2 olduğundan, proton ile spin-spin etkileşmesine uğrayarak, bu protonlara ait piklerin bölünmesine neden olmaktadır.



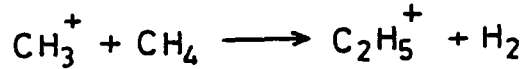
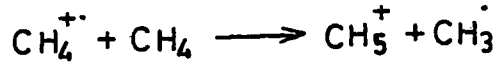
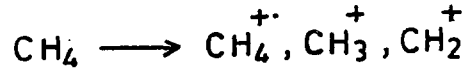
Bunun sonucu ariliden C_3 - protonu C_2 - protonu ve flor ile, C_5 -protonu aynı şekilde C_6 - protonu ve flor ile etkileşerek 7.17 ppm de triplet halinde pik vermektedir. Bu tripletin spin-spin etkileşme değışımezi J, klasik kitaplarda belirtilen hidrojen-flor orto etkileşimine uygun olan, 8.92 Hz dir. C_2 -protonu C_3 -protonu flor ve C_6 - protonu ile, C_6 - protonu aynı şekilde C_5 -protonu, flor ve C_2 - protonu ile etkileşerek bir kuartet oluşturmaktadır. 7.73 ppm de gözlenen bu kuartetin spin-spin etkileşme değeri proton-proton orto etkileşme için J:8.54 Hz, proton-flor meta etkileşmesi için J:6.02 Hz olarak saptanmıştır.

Ariliden $C_{3,5}$ -protonlarını, $C_{2,6}$ -protonlarından daha fazla elektron bulutu ile gölgelendiğinden, P-floroasetofenondaki gibi (94) TMS'e yakın pik vermektedir.

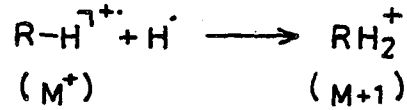
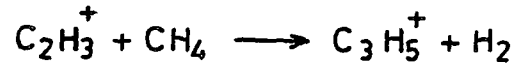
Klor içeren madde IX da, ariliden $C_{3,5}^-$, $C_{2,6}^-$ protonları Z isomerinde 7.50 ve 7.69 (J: 8.59 ve 9.04 Hz), E-isomerinde 7.37 ve 7.65 (J: 8.46 ve 8.82 Hz) ppm de dublet halinde saptanmaktadır. Brom taşıyan madde X da ariliden $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}^-$ protonları 7.54 ve 7.61 ppm de (J: 8.12 ve 8.45 Hz) dublet, p-nitrobenziliden türevi olan madde XI de, ariliden $C_{2,6}^-$ ve $C_{3,5}^-$ protonları Z isomerinde 7.93 ve 8.29 ppm de (J: 8.75 ve 8.13 Hz), E-isomerinde 7.83 ve 8.07 ppm de (J: 8.72 ve 8.75 Hz) dublet olarak bulunmaktadır.

Mass Bulguları : Madde I'in chemical ionization tekniğine göre alınan kütle spekturumunda, moleküler iyon piki bulunmamaktadır.

Chemical ionization tekniğinde, iyonik reaksiyonla karakteristik iyonların sağlanması gaz aracılığıyla olmakta ve bu amaçla genellikle metan gazı kullanılmaktadır. Madde I'in C.I. spekturumunun alınmasında metan gazı kullanıldığından metan gazının 1 Torr basınç altında elektron bombardımanına uğraması sonucunda bazı iyonlar oluşmaktadır :



Bu iyonları veren reaksiyon yanında başka reaksiyonlarda yürümekte ve bunlardan da iyonlar meydana gelmektedir.

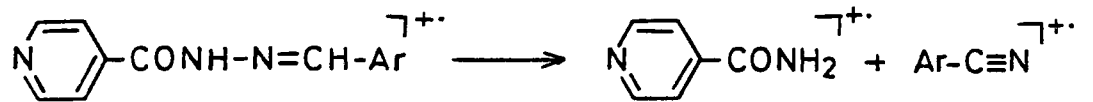
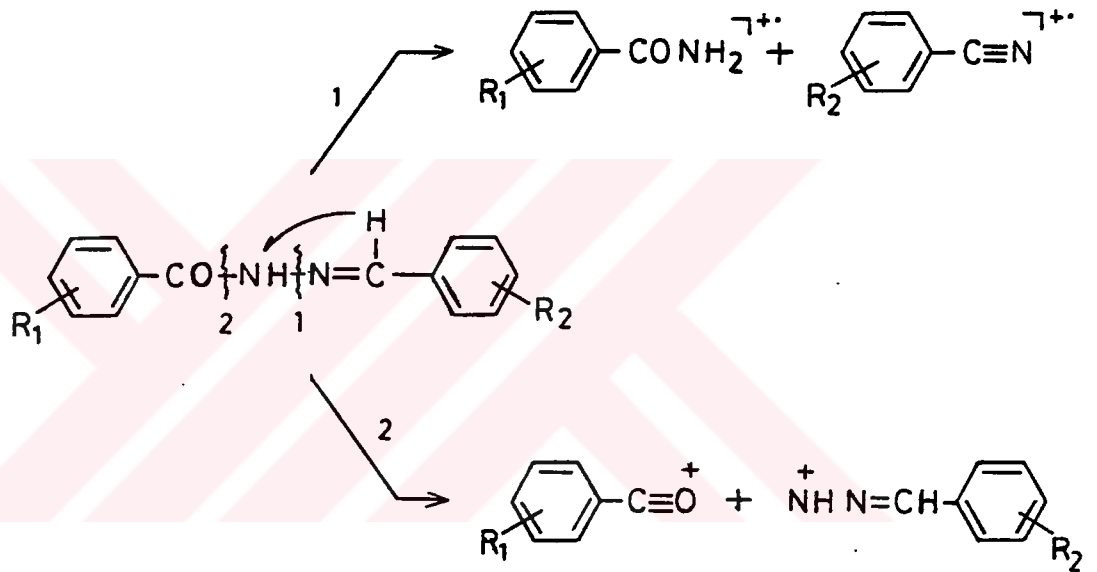


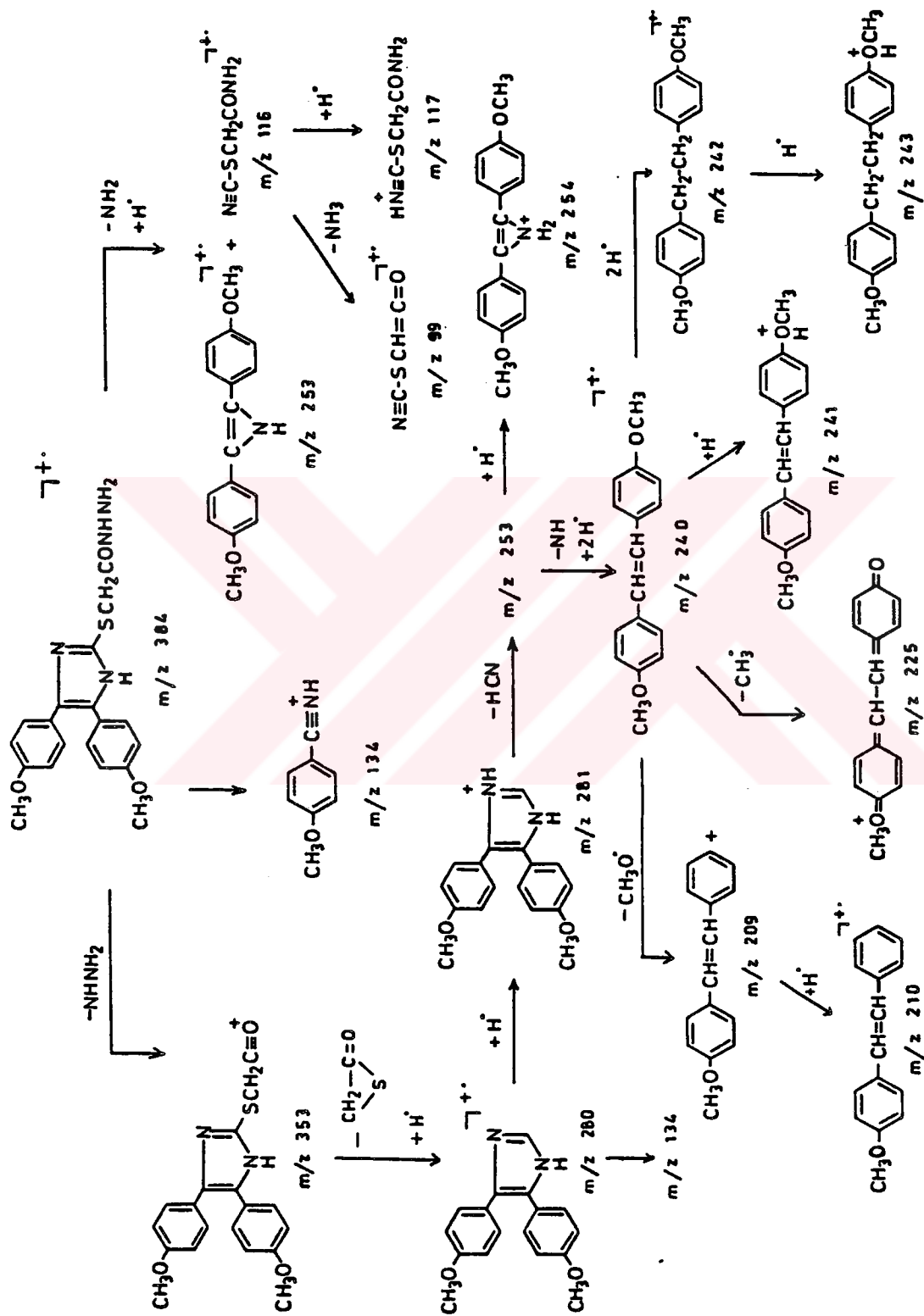
Metandan sağlanan H^\cdot molekül ile birleşerek $\text{M}+1$ iyonunu vermektedir. Ancak madde I'in kütle spektrumunda molekül hemen parçalandığı için $\text{M}+1$ piki saptanamamakta buna karşılık parçalanma iyonları bulunmaktadır (Bkz. Şema 1).

Molekülden $\text{H}_2\text{N}-\dot{\text{N}}\text{H}$ ayrılması ile oluşan m/z 353 parçasından önce $\text{SCH}_2\text{C}\equiv\dot{\text{O}}$ atılıp bir H^\cdot alınmasıyla m/z 280 ve bunun hidrojene olmuş şekli m/z 281 parçası meydana gelmekte, bu parçadan, imidazollerin parçalanmalarına uygun olarak (85) HCN ayrılması ile m/z 253 ve bunun hidrojenlenmesi ile [m/z 253 H^\cdot] m/z 254 parçaları oluşmaktadır. m/z 253 den NH ayrılıp 2H^\cdot katılması ile m/z 240, bu parçanın hidrojenlenmesi ile m/z 241 ve m/z 243 parçaları; m/z 240 parçasından CH_3^\cdot ayrılması ile m/z 225, $\text{CH}_3\dot{\text{O}}$ atılması ve H^\cdot katılması ile m/z 210 parçaları meydana gelmektedir. Diğer taraftan molekülden hem H_2N^\cdot ayrılması ve H^\cdot katılması hem de imidazol N^1-C_2 ve N^3-C_4 , bağlarının kopması ile m/z 116 parçası kazanılmakta, bu parçadan NH_3 atılması ile m/z 99 (base pik) ve H^\cdot katılması ile m/z 117 parçası meydana gelmektedir.

II-XI maddelerinin kütle spektrumları incelendiğinde, hesaplanan molekül ağırlıklarına eşit moleküler iyon pikleri verdikleri ve düşünülen yapılara ve literatüre uygun ortak bir parçalanma yolunu izledikleri görülmektedir.

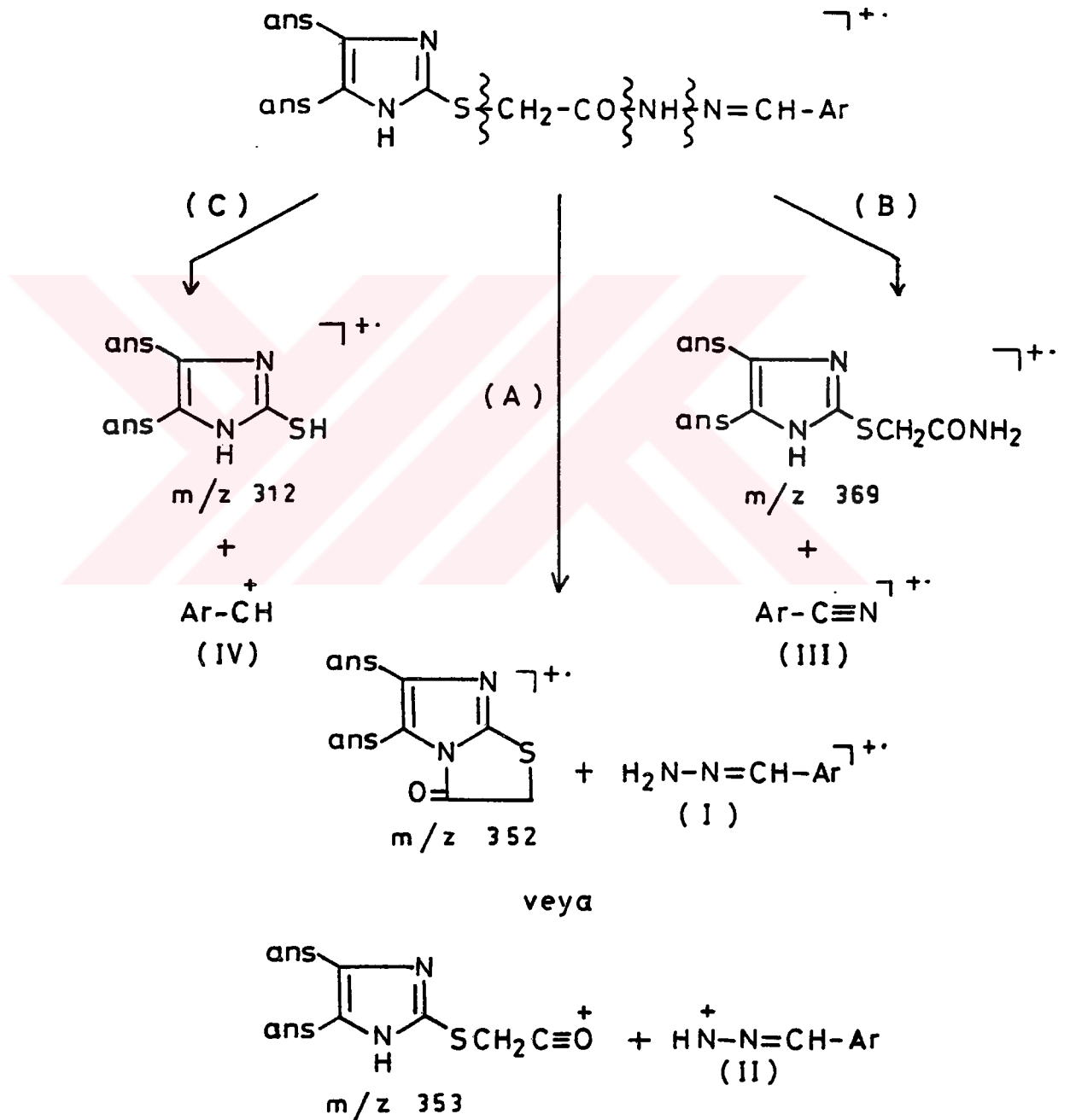
D.G.Kingston ve arkadaşları (95) aroilhidrazonların CO-NH ya da N-N bağından hidrojen kayması ile kopmak suretiyle iki şekilde parçalanmaya uğradıklarını, J.R.Merchant ve D.S.Chowthia, (96) isonikotik asid hidrazid-hidrazonlarının ve A.Gürsoy ve arkadaşları (85) 4,5-difenilsüstitüe-2-imidazolilmerkaptasetik asid hidrazid hidrazonlarında benzer şekilde mass parçalanması gösterdiklerini belirtmişlerdir :





Şema 1

Maddelerimizde (II-XI) literatür verilerine uygun şekilde, CO-NH ya da N-N bağından kopmaya dayalı ortak iki ayrı parçalanma yolu ile S-CH₂ ve CO-NH bağından kopma ve NH hidrojeninin kükürt üzerine göçü ile yürüyen bir üçüncü parçalanma yolu izlenmektedir :



A parçalanma yolunda, CO-NH bağı kopması ve imidazol N1-H ninin azot üzerine kayması ile molekülün m/z 352 ve $H_2NN=CH-Ar^+$ (I) parçalarına ayrıldığı ya da doğrudan doğruya amid bağının kopmasından m/z 353 ile $NHN=CH-Ar$ (II) parçalarının oluştuğu görülmekte ve ariliden parçası taşıdığı süstitüentlere bağlı olarak spektrumlarda değişik m/z değerlerinde saptanmaktadır. m/z 352 iyonu bir H⁺ olarak m/z 353 parçasını vermekte ve m/z 353 den $CH=C=O$ ayrılması ile m/z 312, CO ayrılması m/z 325 parçalarını oluşturmaktadır. Sonuncu parçadan HCS atılması ile m/z 280 parçası meydana gelmektedir.

B parçalanma yolunda N-N bağı koparken ariliden= $CH-Ar$ hidrojeni diğer azot üzerine kayarak bağıllı bolluğu pek fazla olmayan ancak tüm maddelerde meydana gelen m/z 369 parçası ile $N=C-Ar^+$ (III) oluşmaktadır. m/z 369 dan HNCO, C_2H_3NO ya da $-NH_2$ atılması ile sırası ile m/z 326, 312 ve 353 parçaları meydana gelmektedir. m/z 326 dan H⁺ yada $CH_2=S$ ayrılması ile m/z 325 ve 280 parçaları gözlenmektedir.

Diğer bir parçalanma şeklinde (C) moleküler iyondan $CH_2=C=O$ ve N_2 ayrılması ile m/z 312 ve bağıllı bolluğu bazı maddelerde pek fazla olmayan ancak tüm maddelerde gözlenen $ArCH^+$ (IV) parçası oluşmaktadır. Diğer parçalanma şekillerinde de m/z 312 parçası meydana geldiğinden, madde XI dışındaki tüm maddelerde (II-X) m/z 312 temel piki oluşmaktadır (Bkz. Şema 2). II, XI maddelerinin ortak parçalanma yolunda gözlenen iyonların m/z değerleri ve bağıllı bollukları Tablo 6 ve 7 de görülmektedir.

Tablo 6

[4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkaptopasetik asid arilidenhidrazidlerinin (II-XI) ortak parçalarının ve moleküler iyonlarının m/z değerleri ve bağlı bollukları

Madde (%)	M ⁺	(M-76) ⁺ (%)	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z			
II	472 (6.9)	396 (2.4)	1.8	5.2	15.3	2.8	7.1	20.4	100	8.7	6.1	4.9	27.7	29.8	7.7	5.3	2	17	47.4	5.5	13.3
III	488 (11.3)	412 (2.7)	2.6	12.9	48.9	3.1	7.3	20.7	100	11.6	9.5	8.5	26.9	27.3	7.5	12.8	2.6	21.6	65.7	16.4	18.9
IV	502 (8.4)	426 (3.4)	3.1	6.9	15.2	6.2	5.5	20.1	100	10.8	6.8	6.4	22.2	22	5.6	5.9	4.1	26.8	45.8	7.3	7.1
V	518 (5.4)	442 (3.7)	6.9	10	33.9	25.9	8.9	20.7	100	15	21.7	13	24.6	20	4.9	12.7	4.3	19.8	38.5	6.3	6.3
VI	532 (6.2)	456 (10)	5.6	13.5	47.2	2.9	4.5	20.3	100	11.2	20.4	12	23.2	17.8	4.4	8.4	6.5	16.1	57.6	6.5	5.7
VII	515 (6.5)	—	11.4	12.6	21.3	8.3	5.9	23.7	100	16.2	17.2	12.7	35.7	36.7	12.4	12.2	—	42.4	77.2	9.7	25.8
VIII	490 (7.4)	414 (2)	1.6	4	10.2	3.1	8.5	21.1	100	8.8	4.8	4.6	31.1	32.6	7.5	5.1	6.3	19.2	46	12.3	7.2
IX	506 (6.5)	430 (1.3)	2.7	7.6	26.3	2.7	4.6	20.6	100	8.7	5.5	5.7	23.5	20	4.6	5.7	3	10.1	31.6	4.1	7.3
X	550 (3.9)	474 (1.9)	1.9	6.4	19.9	2.8	6.3	21	100	10.3	7.6	6.4	23.3	23.7	5.5	6.5	4.2	14.9	40.5	5.9	8.2
XI	517 (4.2)	441 (3.7)	2	8.3	35.1	4	7.7	17.1	78.3	15	15.4	11.9	25.3	26.1	7.5	14.1	13.2	32.3	100	10.2	12.5

TABLO 7
II-XI maddelerinin ariliden kısmının ortak dört parçalanma ürününün m/z değerleri ve bağıl bollukları

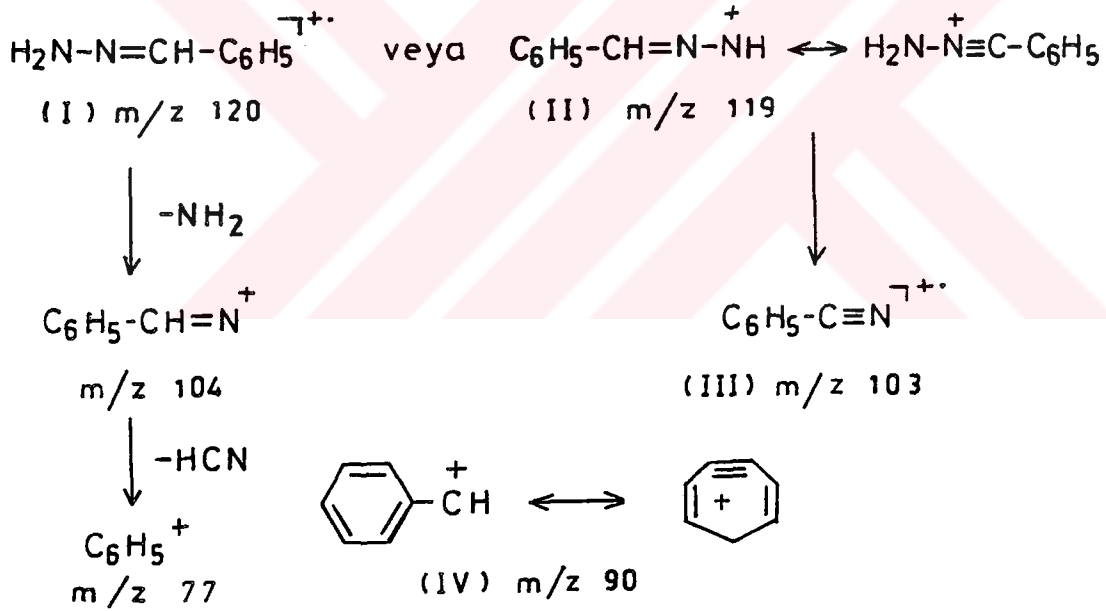
Madde	$\text{Ar-CH=N-NH}_2^{\gamma+}$	Ar-CH=N-NH^+	$\text{Ar-C}\equiv\text{N}^{\gamma+}$	Ar-CH^+
II	120 (6.6)	119 (13.3)	103 (13)	90 (24.4)
III	136 (10.7)	135 (10.7)	119 (18.9)	106 (5.7)
IV	150 (7.2)	149 (6)	133 (45.8)	119 (7.1)
V	166 (10.3)	165 (4.3)	149 (11.9)	136 (4.1)
VI	180 (13.8)	179 (3.5)	163 (7.7)	150 (4)
VII	163 (30.9)	162 (26.4)	146 (44.1)	132 (23.4)
VIII	138 (6.2)	137 (8.8)	121 (12.6)	108 (25.7)
IX	154 (9.1)	153 (4.8)	137 (8.2)	126 (2.6)
	156 (5.1)	155 (3.2)	139 (7.2)	124 (2.8)
X	198 (5.2)	197 (2.3)	181 (5.3)	168 (2.3)
	200 (4.7)	199 (2.6)	183 (8.3)	170 (2.5)
XI	165 (13.2)	164 (5.5)	148 (4.5)	135 (13.6)

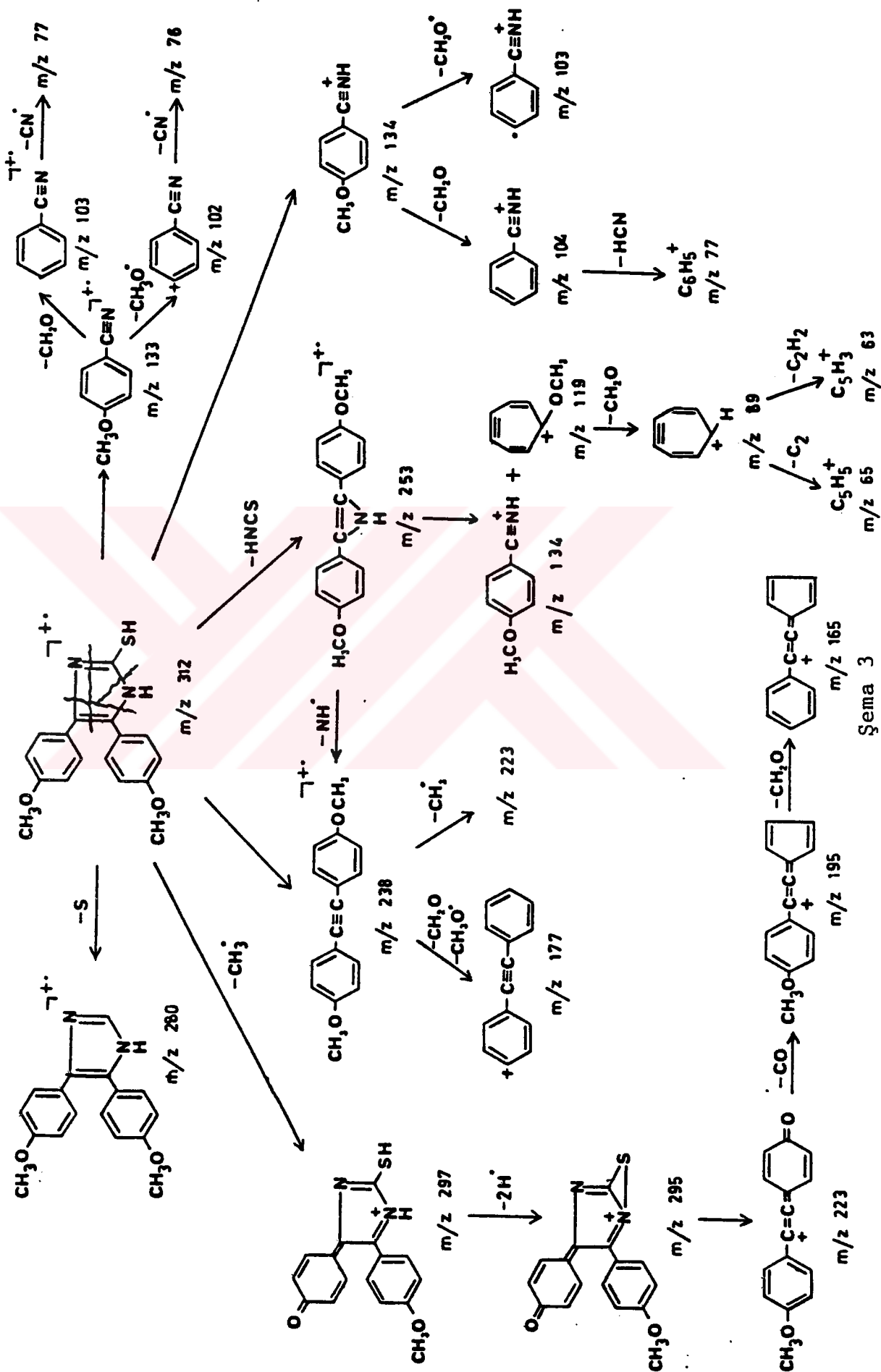
m/z 312 parçası imidazol halkasının parçalanma şekline uygun olarak (85) ya $\text{N}^1\text{-C}_2$ ve $\text{N}^3\text{-C}_4$ bağından koparak m/z 253 parçasını ya da $\text{C}_4\text{-C}_5$ ile $\text{N}^3\text{-C}_2$ veya $\text{N}^1\text{-C}_2$ bağından koparak m/z 133 veya m/z 134 parçalarını vermektedir (Bkz. Şema 3). m/z 253 parçası bir yandan NH atarak m/z 238 parçasına çevrilmekte, öte yandan m/z 134 ve 119 parçalarına ayrılmaktadır. Metoksi grubu taşıyan m/z 134 ve 133 parçalarından CH_2O ya da CH_3O ayrılması ile m/z 104, 103 ve 102 parçaları oluşmakta bu parçalardan da CN ayrılması ile m/z 77 ya da m/z 76 parçaları meydana gelmektedir.

m/z 312'nin diğ er bir parçalanma şeklinde molekülden önce CH_3^{\cdot} sonra 2H^{\cdot} atılması ile m/z 297 ve 295 parçaları oluşmaktadır. m/z 295 den meydana gelen m/z 223 parçasından sırası ile CO ve CH_2O ayrılması ile m/z 195 ve m/z 165 parçaları meydana gelmektedir (Bkz. Şema 3).

Maddelerimizde (II-XI) ortak olan A ve B parçalanma yolunda oluşan $\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}_2^{\gamma+}$ (I) veya $\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}$ (II) ya da $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{N}^{\gamma+}$ (III) parçalarında ariliden artığındaki süstitüente göre değışik parçalanma yolları izlenmektedir.

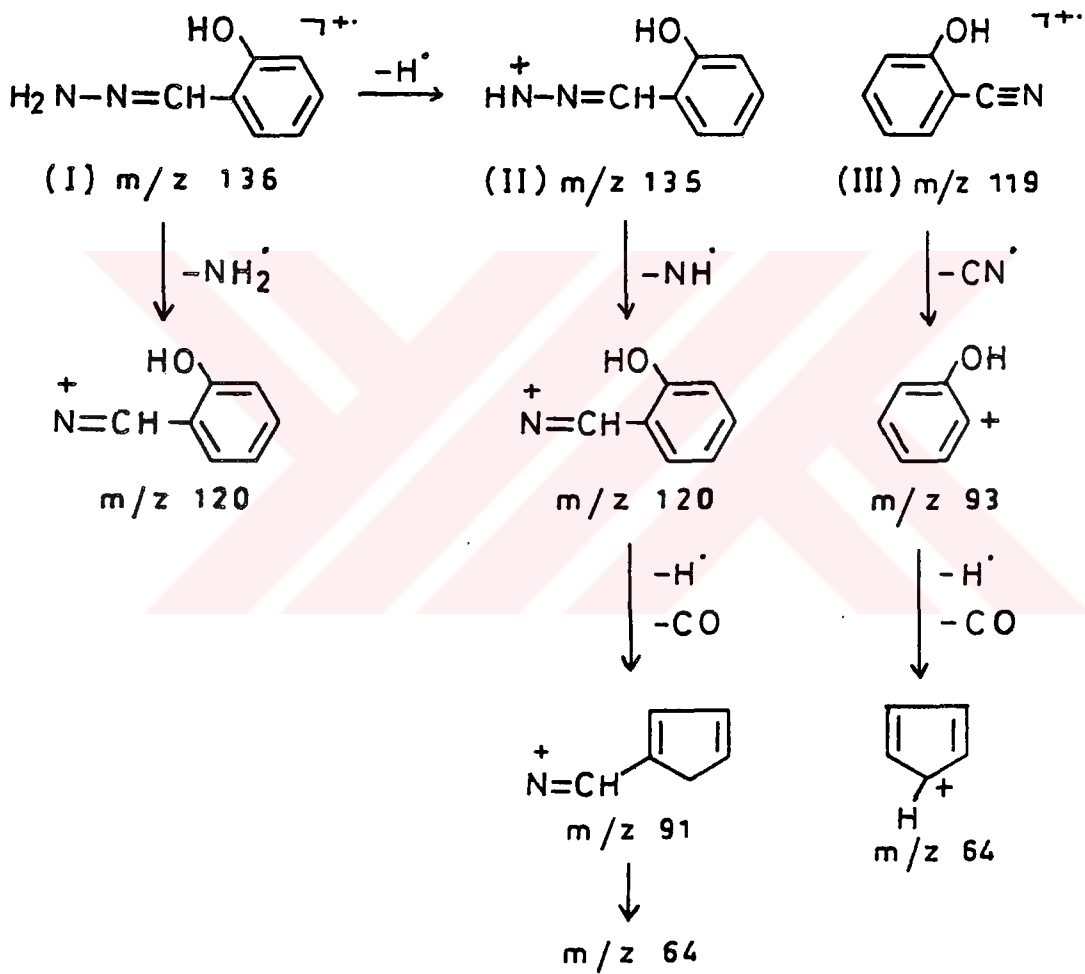
Benziliden türevi olan madde II de, parçalanma aşığıdaki şekilde olmaktadır.



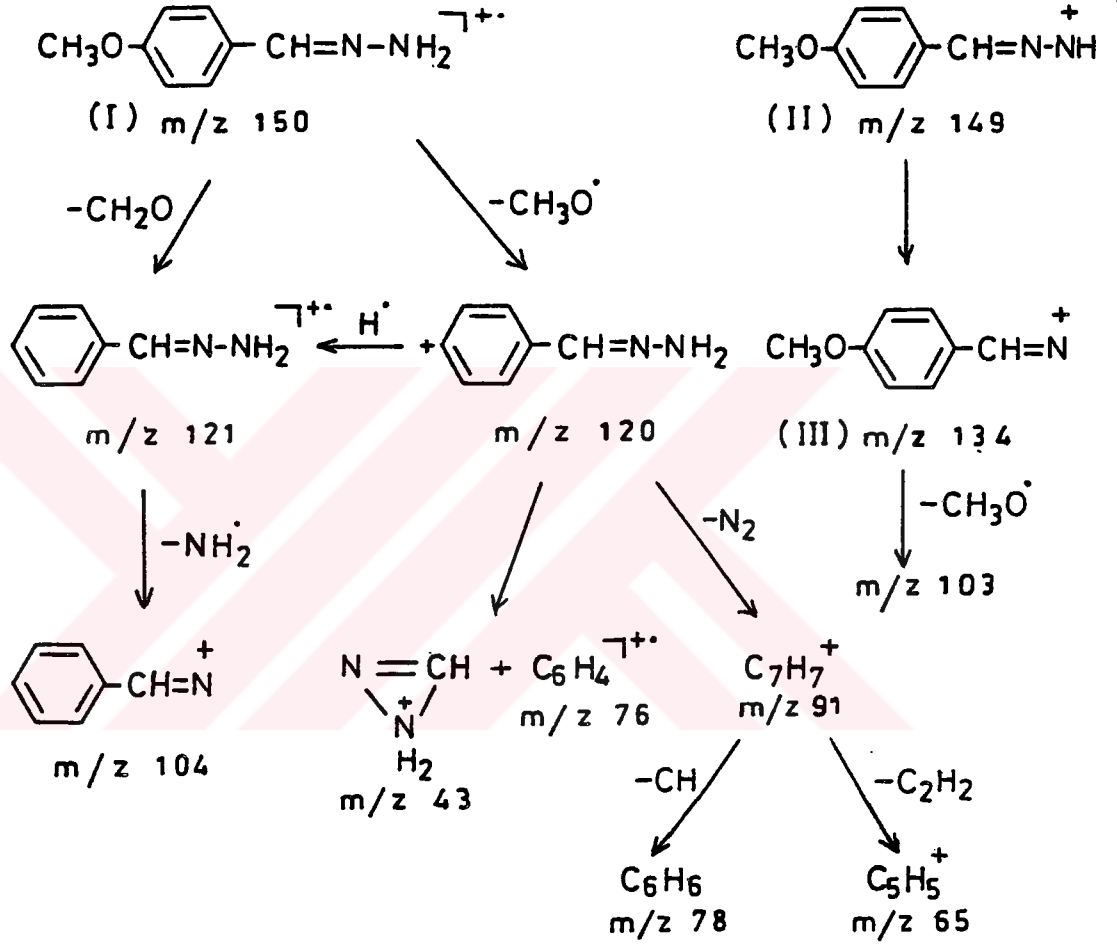


Şema 3

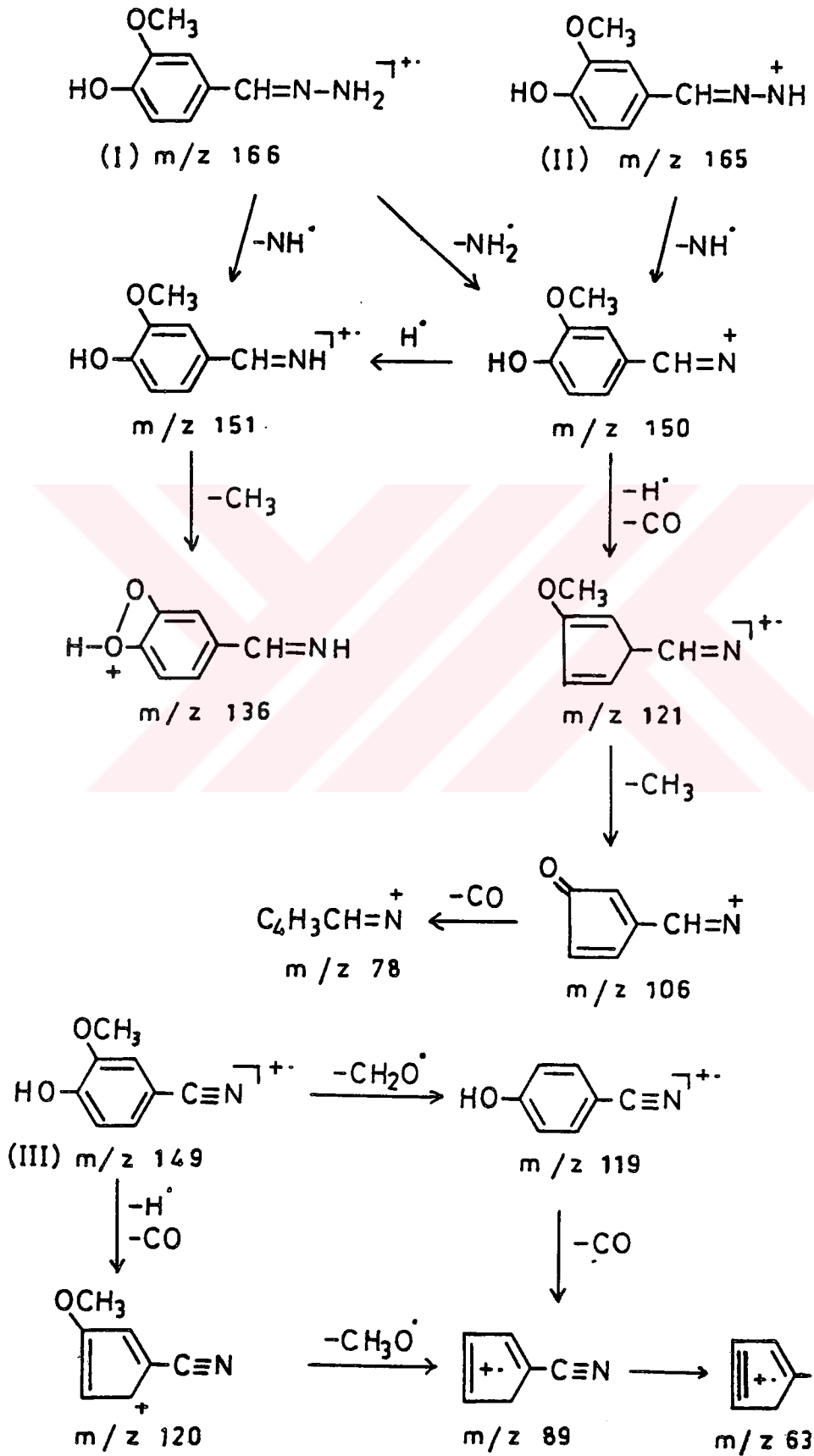
Madde III de parçalanma aşağıdaki şekilde yürümektedir :



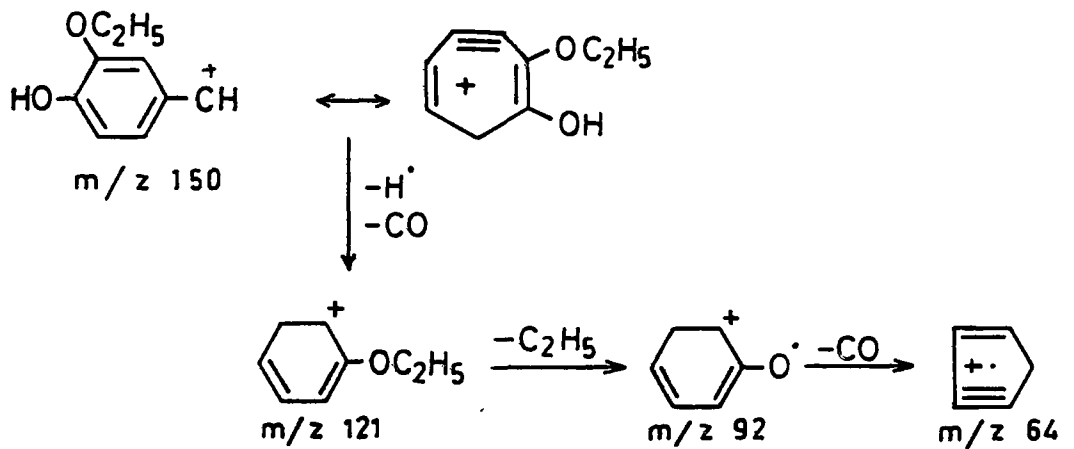
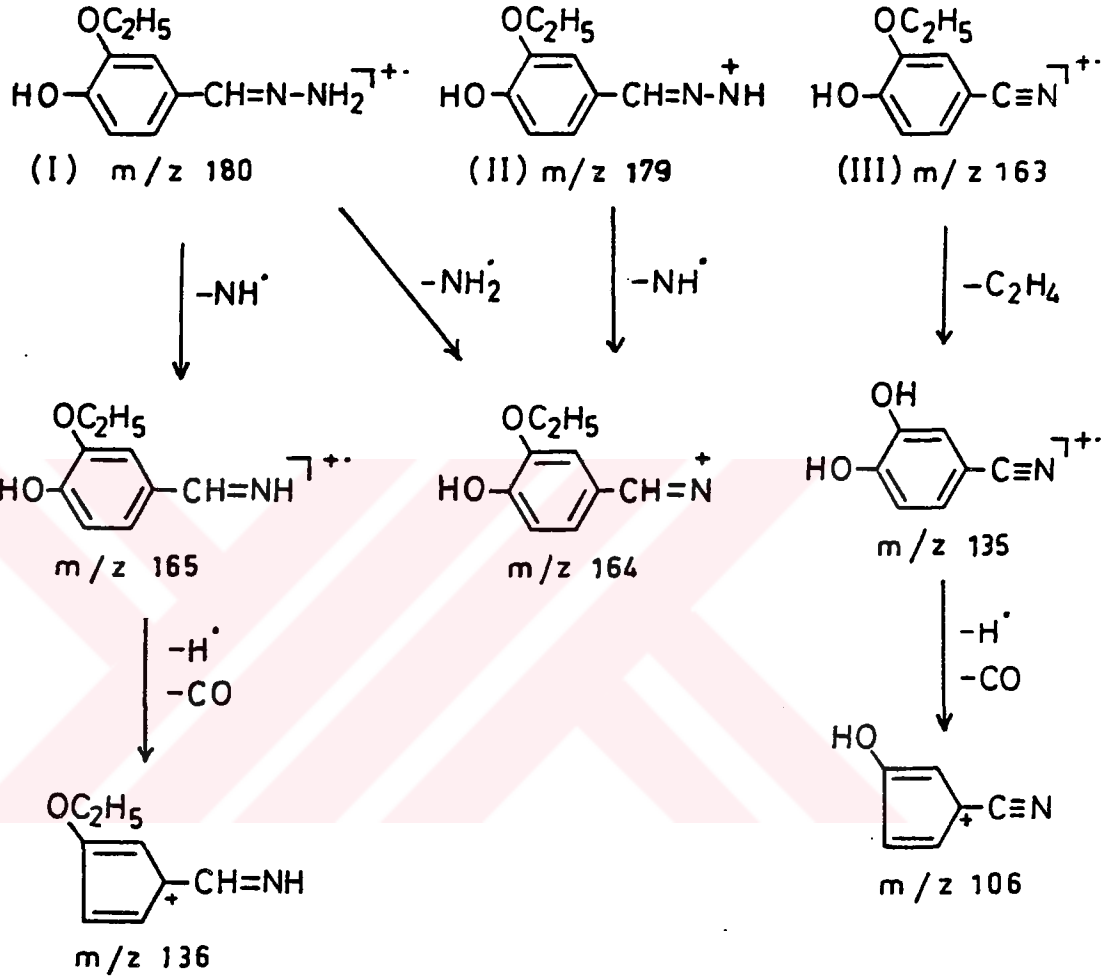
Ariliden artığından p-konumunda metoksi içeren madde IV den oluşan I, II ve III iyonları aşağıdaki şekilde parçalanmaktadır.



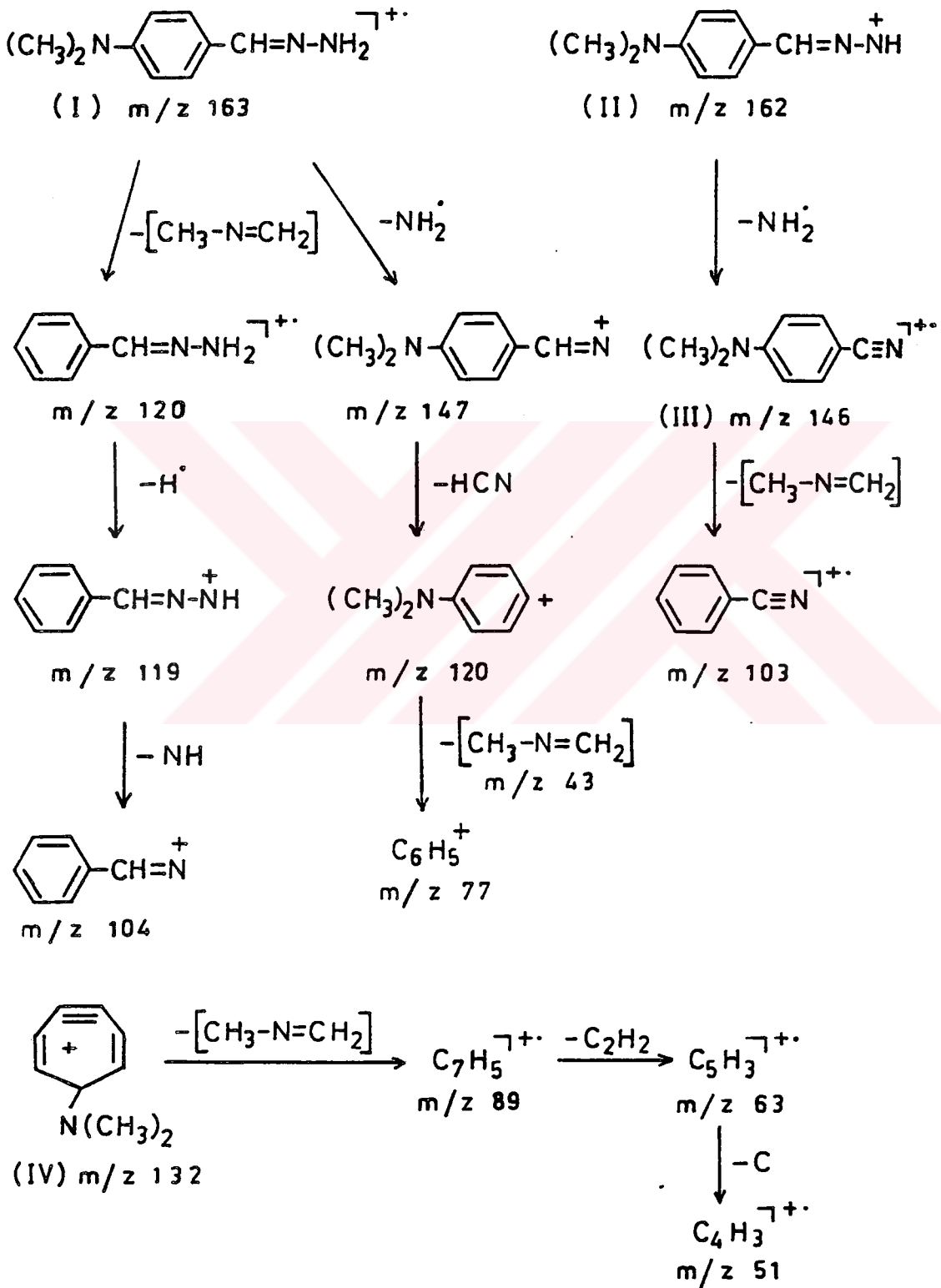
Madde V de ariliden artığından oluşan I, II ve III iyonları aşağıdaki parçalanmaya uğramaktadır:



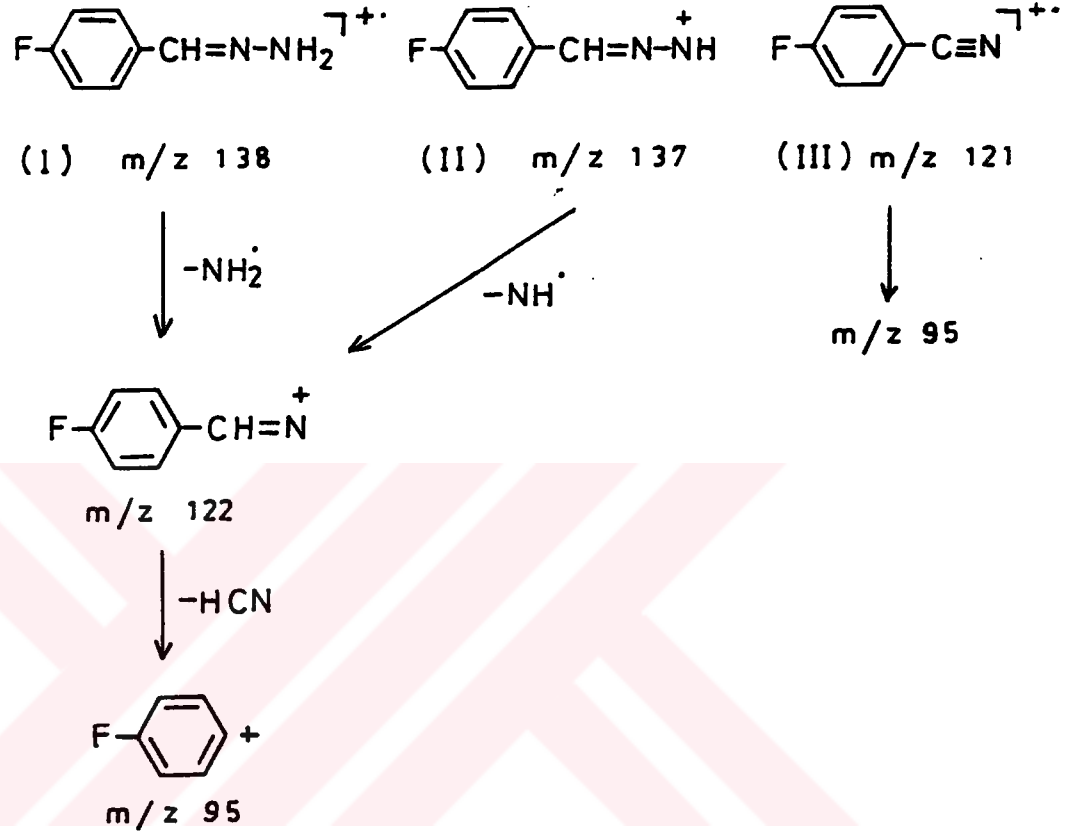
Madde VI den oluşan I, II. ve III iyonlarının ve molekül-
den $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ ve N_2 ayrılması ile meydana gelen $\text{Ar}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}$ iyonunun
parçalanma yolu aşağıda verilmektedir.



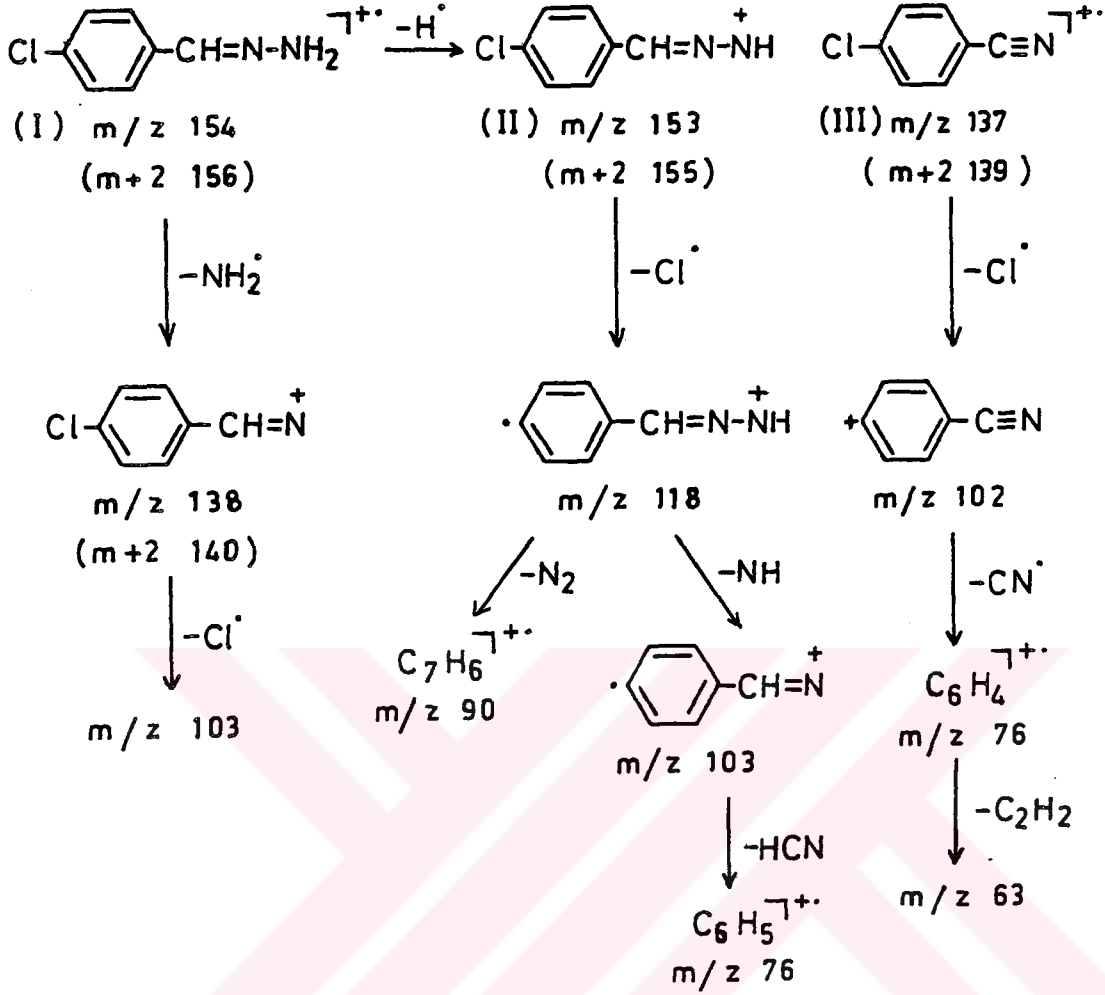
p-konumunda dimetilamino grubu taşıyan madde VII den oluşan I, II, III ve IV iyonları aşağıdaki şekilde parçalanmaktadır:



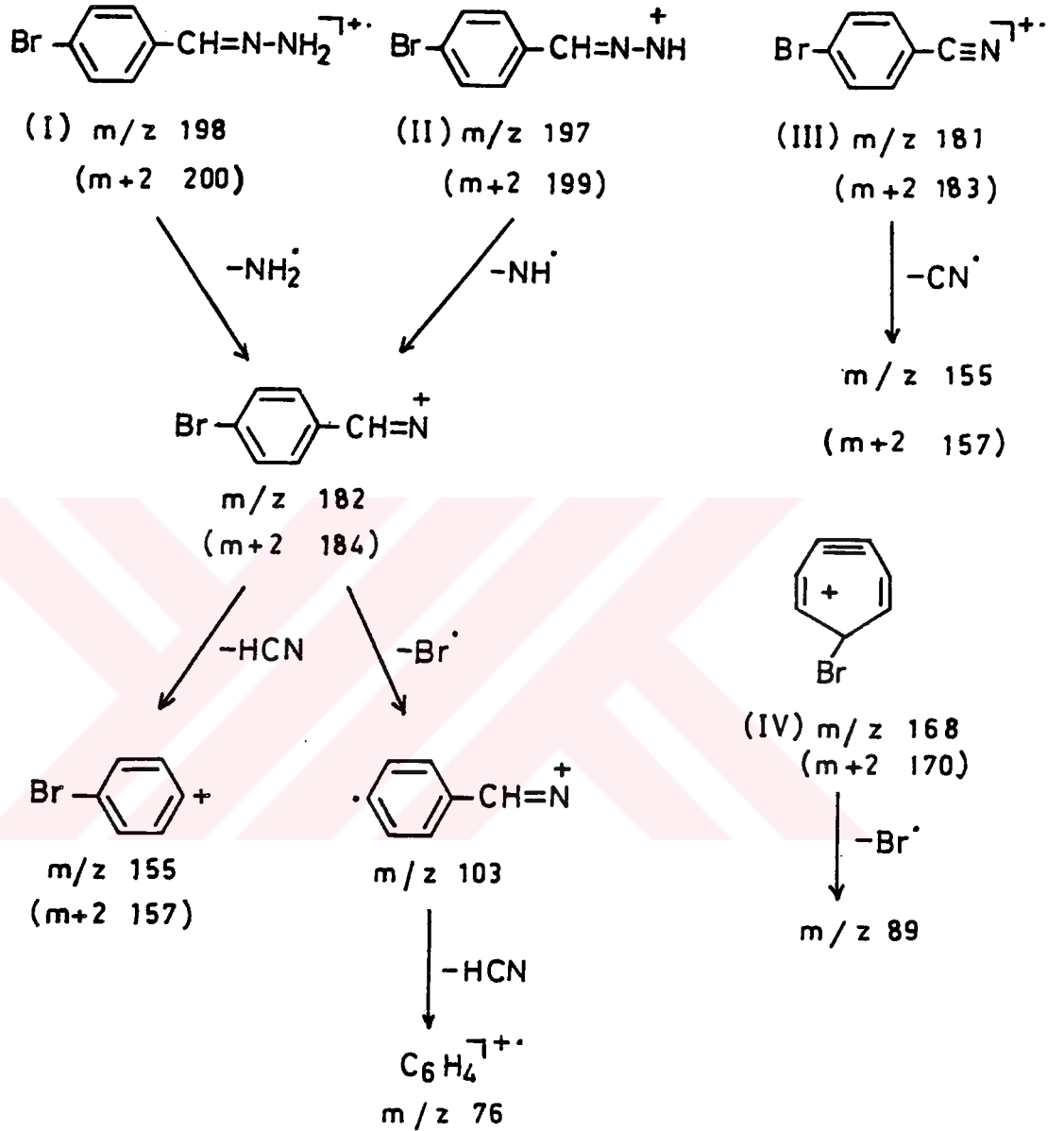
Flor içeren madde VIII den oluşan ariliden kısmındaki parçalanma aşağıdaki şekilde yürümektedir.



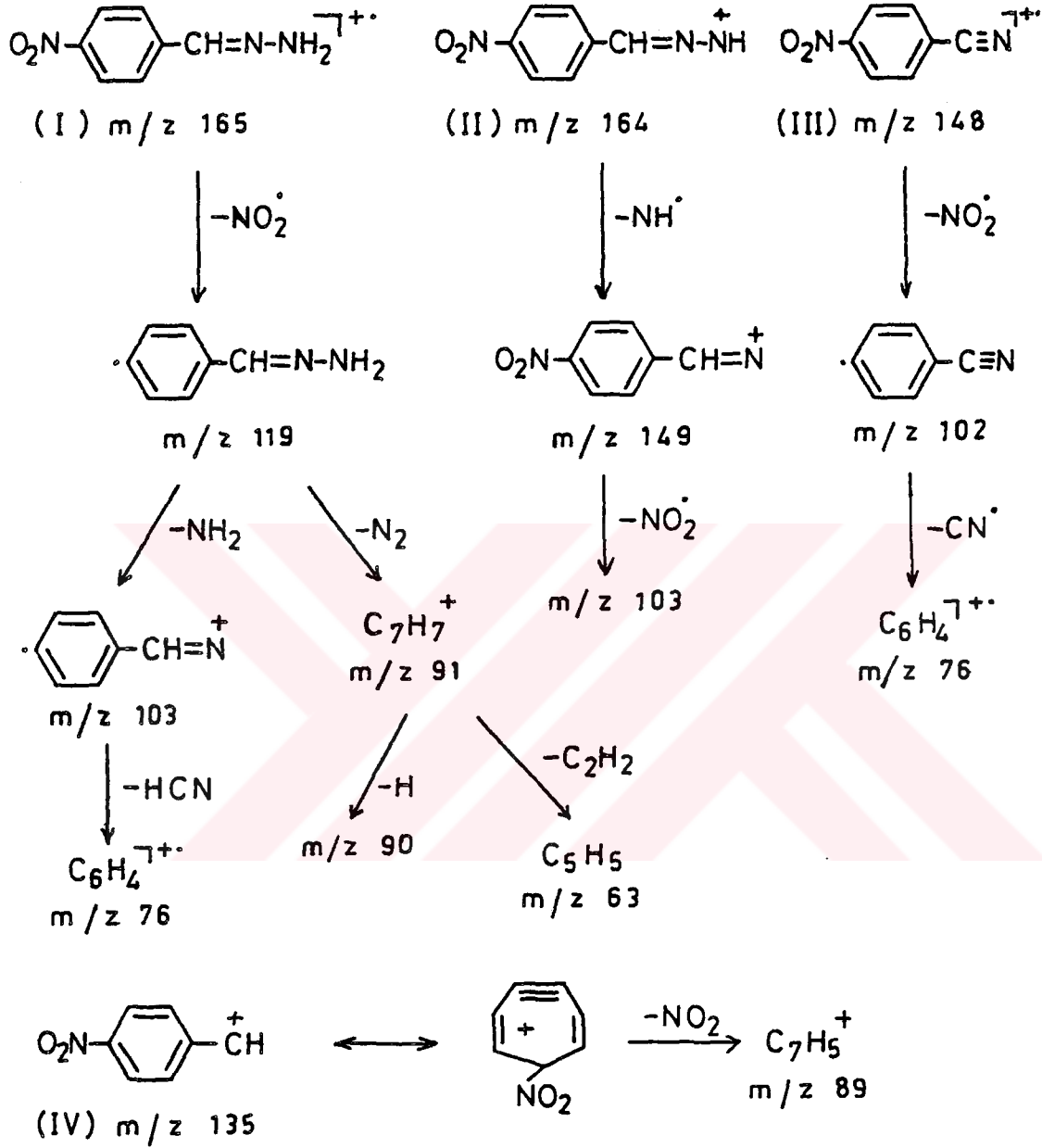
Klor içeren madde IX'un moleküler iyon piki m/z 506 da, (bağıl bolluğu %6.52) Cl^{37} isotopu nedeniyle $M+2$ pikinin m/z 508 (bağıl bolluğu %3.10, molekülde kükürdün bulunması ve S^{34} isotopu nedeniyle $M+2$ pikinin bağıl bolluğu, M^+ pikinin bağıl bolluğunun 1/3 inden biraz fazladır) de olduğu ve ortak parçalanma şekline uygun bir yol izlediği görülmektedir. Ariliden artığının parçalanmasında klor içeren parçalanma ürünlerine ait piklerin yanı sıra Cl^{37} isotopu nedeniyle kütlesi 2 fazla ve bağıl bolluğu 1/3 oranında $M+2$ pikleri saptanmaktadır. Bazı parçalarda $M+2$ piklerinin bağıl bolluğunun farklı olması, diğer parçalanma yolu ile aynı parçaların oluşması $M+1$ değerlerinden ileri gelmektedir.



Brom içeren madde X'un kütle spektrumunda moleküler iyon piki (m/z : 550 (%3.85) yanı sıra bağıl bolluğu hemen hemen onunla aynı $M+2$ (m/z 552, %4.17, molekül brom yanı sıra taşıdığı kükürt nedeni ile S^{34} isotopundan dolayı $M+2$ pikinin bağıl bolluğu M^+ pikinden biraz fazladır) piki gözleendiği gibi, parçalanma sırasında oluşan her bromlu parçaya karşı gelen pikin yanında kütle 2 fazla pikler de saptanmaktadır (Bkz. Şekil 30).



Nitro grubu taşıyan madde XI den oluşan I, II, III, IV iyonlarının parçalanması aşağıdaki şekilde yürümektedir.



Aktivite Araştırması : Maddelerimizin tümünün; Staphylococcus aureus ATCC 6538, Staphylococcus epidermidis ATCC 8739, Klebsiella pneumoniae ATCC 4352, Pseudomonas aeruginosa ATCC 1539'a karşı antibakteriyel ve C. albicans ATCC 10231'e karşı antifungal aktivite araştırması Fakültemiz Mikrobiyoloji Bilim D. da Prof. Dr. Gülten Ötük'ün sağladığı olanaklarla

gerçekleştirilmiştir. Mueller-Hinton Agar (Difco) ve Mueller-Hinton buyyonu (Difco) besiyesi olarak kullanıp Disk diffuzyon yöntemi yöntemi uygulanmak suretiyle yapılan bu inceleme sonucunda maddelerimizin yaklaşık 8 mg/ml konsantrasyonda aktif olmadığı saptanmıştır.

Ayrıca I, III, VIII, IX, X, XI numaralı maddelerimizin Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v'e karşı antitüberküloz aktivitesi Löwenstein-Jensen besiyerine uygulanmak suretiyle araştırılmış 200 mcg/ml konsantrasyonda aktivite saptanamamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada, [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkптоasetik asid hidrazidi (madde I) bunun değişik aldehidlerle kondensasyon ürünü olan [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkптоasetik asid arilidenhidrazid yapısında literatürde bulunmayan on bileşik (madde II-XI) elde edilmiş, yapıları elementel analiz ve spektral yöntemlerle (UV, IR, NMR ve kütle) aydınlatılmıştır.

Başlangıç maddesi, [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkптоasetik asid ve asetik anhidridden hareketle sentezlenen 5,6-bis(4-metoksifenil)-2-3-dihidroimidazo[2,1-b] tiazol-3-on'un hidrazin hidrat ile etkileşmesinden elde edilen madde I, değişik aldehidlerle etanollü ortamda ısıtılarak hidrazid-hidrazon türevleri hazırlanmıştır. Reaksiyonun yürüyüşü süresi ve maddelerin saflıkları İTK ile kontrol edilmiş, ısıtma süresinin 5 saat olduğu saptanmıştır.

UV spektral verileri maddelerimizin yapısını literatür bulgularına uygun olarak yansıtmış ve ana yapıdan ileri gelen λ maksimumların (203, 237 ve 280 nm), hidrazid-hidrazon yapısındaki bileşiklerde (II-XI) ariliden artığındaki süstitüentin elektron çeken ya da veren grup olmasına bağlı olarak az ya da çok batokromik kaymalar gösterdiğini doğrulamıştır.

Maddelerimizin IR spektrumlarında ortak bandlar (aromatik CH, C=C, imidazol C=N, amid I, =C-O-C asim. ve sim. ger. bandları) beklenen yerlerde çıkmış ve maddelere özgü bandlarda gözlenmiştir. Madde III de fenol grubunun intramoleküler hidrojen bağı, madde V ve VI da ise intermoleküler hidrojen bağı yaptığı IRspektral verilerinden anlaşılmaktadır. Madde VIII de Ar-F, madde IX da Ar-Cl, madde X da Ar-Br ve XI de NO₂ asim. ve sim. gerilme bandları ile tüm maddelerde benzen halkasının sübstitüsyon durumu ile ilgili bandlar saptanmıştır.

Hidrazid-hidrazon yapısındaki maddelerin DMSO-d₆ içinde alınan NMR spektrumlarında, bu bileşiklerin çözeltide geometrik isomerler olan E ve Z isomerleri karışımı olduğu saptanmıştır. Esasen, CH=N bağının serbest dönüşümü sınırlaması, amid azotunun ortaklanmamış elektronlarını karbona vererek çifte bağ karakteri kazanması ya da NH protonunun kükürt ile hidrojen bağı yaparak bir halka oluşturması, geometrik isomerlerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Sonuçta NMR spektrumlarında her madde için bir çift izomerin (E-Z) varlığı gözlenmekle birlikte SCH₂CO, CH=N, CONH ve imidazol NH protonlarının integral değerlerinden yararlanarak bu isomerlerin maddeki yüzde oranları saptanmış ve grupların birbiri üzerine en az sterik etki gösterdiği E yapının (en kararlı yapının), yüzdesi yüksek olan isomere ait olduğu sonucuna varılmıştır.

Maddelerimizin (II-XI) kütle spektrumlarında gözlenen moleküler iyon pikleri molekül ağırlıklarına doğrulamıştır. Maddelerin kütle spektrumlarında gözlenen piklerden, literatür verilerine uygun olarak, maddelerde ortak üç parçalanma yolu izlendiği saptanmıştır.

Literatür verilerine göre hidrazid ve hidrazid-hidrazonların antitüberküler ve antibakteriyel ya da antifungal etkileri olduğu dikkate alınarak hidrazid olan madde I ile hidrazid-hidrazon yapısında olan madde III, VIII-XI in Fakültemiz Mikrobiyoloji Bilim D.da Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v

şuşuna karşı antitüberküloz aktivitesi, (200 mcg/ml kons da) ayrıca *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539 karşı antibakteriyel ve *C.albicans* ATCC 10231'e karşı antifungal aktiviteleri araştırılmış ancak 8 mg/ml konsantrasyonda aktif olmadığı saptanmıştır.

ÖZET

Merkaptoimidazol türevlerinin antiinflamatuvar; hidrazid ve hidrazid-hidrazonların tüberkulostatik, antibakteriyel ve antifungal gibi değişik farmakolojik etkilerinin olması ve literatürde [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid hidrazid ve hidrazid-hidrazonlarının bulunmaması bizleri bu konu ile çalışmaya yöneltti.

Bu çalışmada, anisoin ve tiyüenin DMF içinde 5 saat ısıtılmasıyla 4,5-bis(4-metoksifenil)imidazol-2-tiyon (A) elde edilmiş ve bu bileşik önce kloroasetik asid ile alkali ortamda etkileştirilerek [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid (B) ve sonra asetik anhidrid ile ısıtılmak suretiyle 5,6-bis (4-metoksifenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-on (C) hazırlanmıştır. Literatür yöntemine göre hazırlanan C maddesi hidrazin hidrat ile ısıtılıp hidrazinolize uğratılarak [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid hidrazidi (madde I) elde edilmiştir. Madde I'in değişik aldehidlerle, örneğin benzaldehid, salisilaldehid, anisaldehyd, vanilin, etilvanilin, p-dimetilaminobenzaldehid, p-floro, p-kloro-, p-bromo- ve p-nitro-benzaldehid gibi, kondensasyonundan [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid arilidenhidrazid (madde II-XI) yapısında biri hidrazid olmak üzere 11 yeni bileşik sentezlenmiş, yapıları elementel analiz sonuçları ve UV, IR, NMR ve kütle spektrumları verilerinden yararlanılarak doğrulanmıştır.

UV spektrumlarında gözlenen absorpsiyon maksimumlarının ana yapıdan ileri geldiği ve hidrazid grubuna ariliden artığının bağlanması ile belirgin bir değişiklik olmadığı ancak arilidenin taşıdığı süstitüente bağlı olarak (elektron çeken ya da veren=kromofor ya da oksokromik gruplar) az veya çok batokromik kayma olduğu saptanmıştır. KBr içinde alınan IR spektrumlarında ortak yapıya ait bandlar ile her maddeye özgü bandlar beklenen frekanslarda saptanmıştır. Madde I de hidrazid NH_2 grubu hidrojen bağı yaparak 3320 ve 3260 cm^{-1} de, NH 3140 cm^{-1} de, hidrazid-hidrazonlarda (II-XI) ise cis amidlere uygun olarak $3210-3100 \text{ cm}^{-1}$ de, amid I, $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı $1670-1650 \text{ cm}^{-1}$ de metoksi grubu $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asim. ve sim. gerilme bandları $1250-1242$ ve $1035-1020 \text{ cm}^{-1}$ de ayrıca aromatik süstitüsyon durumlarına ait bandlar gözlenmiştir.

NMR spektrumlarının değerlendirilmelerinde, hidrazid-hidrazon yapısındaki maddelerde (II-XI) $\text{CH}=\text{N}$ bağı etrafında dönüşün sınırlı olması aynı zamanda amid grubunda azotun ortaklanmamış elektronlarını karbona vererek çifte bağ karakteri kazanması bu yapılarda E ve Z isomerlerin meydana gelmesine neden olmuştur. Maddelerin $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınan NMR spektrumlarında singlet olarak pik vermesi gereken SCH_2CO , $\text{N}=\text{CH}$, CONH , imidazol NH protonlarının herbirinin 1H integral değerinde (SCH_2CO grubu için 2H integral değerinde) ikişer singlet olarak gözlenmeleri, maddelerin E ve Z isomerler karışımı olduğunu doğrulamıştır. Her singlet çiftinde singletlerinin integral değerlerinden isomerlerin % oranları hesaplanmış ve literatür verileri de dikkate alınarak % oranı yüksek olan isomerin E yapısına yani grupların birbiri üzerinde en az sterik etkili olduğu en kararlı yapıya ait olduğu kabul edilmiştir.

Maddelerde (II-XI) ortak olan C_4-OCH_3 ve C_4-OCH_3 protonları $3.71-3.73$ ve $3.76-3.78$ ppm de singlet, SCH_2CO , CONH , $\text{CH}=\text{N}$ ve imidazol NH protonları E ve Z isomerleri nedeniyle sırasıyla $3.89-3.98$ ve $4.30-4.35$, $7.86-8.31$ ve $8.00-8.41$, $11.37-11.85$ ve $11.57-12.05$, $12.40-12.51$ ve $12.50-12.53$ ppm arasında iki

singlet olarak saptanmıştır. p-sübtitüe ariliden artığı taşıyan maddelerde 2,6 ve 3,5-protonlarına ait orto etkileşimle dubletler gözlenmiştir. Flor içeren madde VIII de 3,5-protonları 2,6-protonları ve flor ile etkileşerek triplet, 2,6 protonları 3,5-protonları ve flor ile etkileşerek quartet halinde saptanmıştır.

Madde I dışında hidrazid-hidrazonların kütle spektrumları molekül ağırlıklarını doğrulamış ve bileşiklerde literatür verilerine uygun olarak CO-NH veya N-N bağından kopma ve hidrojen transferi ya da molekülden $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ ve N_2 ayrılması ile yürüyen üç ayrı ortak parçalanma yolu izlenmiştir. CO-NH bağının kopması ve imidazol NH protonunun ariliden hidrazin azotu üzerine transferi ile m/z 352 ve $\text{Ar}-\text{CH}=\text{NH}-\text{NH}_2^{+}$ parçalarına ya da doğrudan doğruya CO-NH bağının kopmasından m/z 353 ve $\text{ArCH}=\text{N}-\text{NH}$ parçaları meydana gelmiştir. Madde XI dışında tüm maddelerde temel piki oluşturan m/z 312 parçası, S- CH_2 ve CO-NH bağının kopması ve NH'in kükürt üzerine göçü ile molekülden $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ ve N_2 ayrılması sonucu ayrıca m/z 353 ve 352 parçalarından da meydana gelmektedir.

Hidrazid ve hidrazid-hidrazonların antitüberküloz, antibakteriyel ve antifungal etkilerinin olduğu dikkate alınarak, maddelerimizde de bu aktivitelerin bulunabileceği düşüncesi ile Fakültemiz Mikrobiyoloji Bilim Dalında S.aureus ATCC 6538, S.epidermidis ATCC 8739, K. pneumoniae ATCC 1539 şuşlarına karşı antibakteriyel ve C.albicans ATCC 10231 e karşı antifungal etkileri araştırılmış ancak 8 mg/ml konsantrasyonda aktif olmadıkları saptanmıştır. Ayrıca, I,III,VIII-XI maddelerinin Mycobacterium tuberculosis H₃₇ R_v şuşuna karşı antitüberküloz aktivitesi araştırılmış ancak 200 mcg/ml konsantrasyonda etkin olmadıkları saptanmıştır.

SUMMARY

Mercapto imidazole derivatives have been reported to show antiinflammatory activity, Furthermore hydrazides and hydrazide hydrazones have been reported to demonstrate tuberculostatic, antibacterial and antifungal activities. In view of the above considerations we synthesized hitherto unreported [4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazole-2-yl]mercaptoacetic acid hydrazide and N-benzylidene derivatives to evaluate their antibacterial, antifungal and tuberculostatic activities.

Following a literature method anisoin was heated with thiourea in DMF for 3h to yield 4,5-bis(4-methoxyphenyl)imidazole-2-thione (A) which subsequently was reacted with chloroacetic acid in an alkaline medium to afford [4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazole-2-yl]mercaptoacetic acid (B). Treatment of B with acetic anhydride gave 5,6-bis(4-methoxyphenyl)imidazo[2,1-b]thiazole-3-one (C) which in turn afforded [4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]mercaptoacetic acid hydrazide (I) on reaction with hydrazine hydrate. Condensation of compound I with appropriate aromatic aldehydes (benzaldehyde, 2 hydroxy-, 4-methoxy-, 3-methoxy-4-hydroxy-, 3-ethoxy-4-hydroxy-, 4-dimethylamino-, 4-fluoro-, 4-chloro-, 4-bromo-, 4-nitrobenzaldehyde) afforded ten new compounds. Analytical and spectral data (UV, IR, NMR, MS) confirmed the structures of the compounds. The maxima observed in the UV spectra were associated with the parent imidazole molecule and incorporation of the arylidene moiety brought about no significant change. Only slight bathochromic shifts were observed in the compounds where the arylidene moiety had electron donating or electron attracting (oxochromic, chromophore) groups.

The solid state IR spectra (KBr) showed the common bands as well as specific bands attributed to certain groups of each compound in the expected frequencies. The associated NH_2 function of compound I absorbed at 3320 and 3260 cm^{-1} . The NH group of the same compound showed a band at 3410 cm^{-1} whereas the NH function of hydrazide hydrazones (II-XI) absorbed in the 3210-3100 cm^{-1} region which was in accordance with the values given for cis amides. The C=O stretching (amide I) was observed in the 1670-1650 cm^{-1} , and the C-O-C asymmetric and symmetric stretching of the OCH_3 group in the 1250-1242 and 1035-1020 cm^{-1} regions, respectively. The IR spectra also showed bands associated with aromatic substitution.

The $^1\text{H-NMR}$ spectra revealed the existence of two isomers. Restricted rotation about the HC=N linkage as well as the partial double bond formed as the nitrogen of the amide function gives its unpaired electrons to the carbonyl carbon led to the formation of E and Z isomers. Thus the resonances associated with the SCH_2 , N=CH, CONH, and imidazole NH protons were observed as two singlets which integrated to give 2H, 1H, 1H and 1H, respectively. The isomeric ratio was calculated using the integral values of the peak pairs and in line with literature findings the dominating isomer was assigned to the E structure where the steric effects of the functional groups are minimum. The $\text{C}_4\text{-OCH}_3$ and $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$ protons resonated at 3.71-3.73 and 3.76-3.78 ppm as two separate singlets; the SCH_2CO , CONH, CH=N, and NH of imidazole protons of E and Z isomers resonated in the 3.89-3.93 and 4.30-4.35, 7.86-8.31 and 8.00-8.41, 11.37-11.85 and 11.57-12.05, 12.40-12.51 and 12.50-12.53 ppm regions, respectively. In the compounds which bear 4-substituted arylidene structure, 2,6- and 3,5-protons gave rise to doublets due to ortho interactions whereas in the p-F substituted derivative the same protons resonated as a quartet and as a triplet due to additional coupling with fluorine.

The MS of all the compounds (except for compound I) confirmed the molecular weights. The compounds fragmented via three common routes, first and second of which involved the cleavage of CO-NH or the N-N bond and hydrogen transfer, the third loss of $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ and N_2 . The cleavage of the CO-NH bond and migration of the NH proton of the imidazole ring to the nitrogen of the arylidene hydrazine moiety gave fragments at m/z 352 and $\text{Ar}-\text{CH}=\text{NH}-\text{NH}_2^{\text{+}}$. Direct cleavage of the CO-NH bond gave the fragments at m/z 353 and $\text{ArCH}=\text{N}-\text{NH}^{\text{+}}$. m/z 312 was the base peak in all the compounds except for XI, and was formed as the S- CH_2 and CO-NH bonds were cleaved and the hydrogen of the NH group migrated to the sulphur atom resulting in the loss of $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ and N_2 from the molecule. Further fragmentation of ions at m/z 353 and 352 also led to the fragment at m/z 312.

In line with the reports that stated that hydrazide-hydrazones possessed antitubercular, antibacterial, and antifungal properties all the compounds were tested against *S.aureus* ATCC 6538, *S.epidermidis* ATCC 8739, *K.pneumonia* ATCC 1539 strains and *Candida albicans* but no significant activity was observed at 8 mg/ml. Compounds I, III, and VIII-XI were also tested against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v but were found inactive at 200 mcg/ml.

KAYNAKLAR

- 1- "4,4'-Dimethoxy-benzoin, Amisoin", Bl., 8, 423.
- 2- "Thiokohlensäurediamid, Thioharnstoff", Bl., 3, 180.
- 3- Russanow, A., "Darstellung der chloressigsäure", Journd russ. phys. -Chem. Gesellsch. 1891 1 , 222 -Ref.B., 25, Ref. 334 (1892).
- 4- Adams, R., Brown, B.K., "Hydrazine hidrat", Org.Syn., 2, 37 (1922). -Ref. Merck., eighth edition, 539.
- 5- Hinkel, L.E., Ayling, E.E., Morgan, W.H., "Studies on Hydrogen cyanide. Part IV. Gattermann's hydrogen cyanide aldehyde synthesis", J.Chem.Soc., 2793 (1932).
- 6- Dictionary of organic compounds, 4.Ed., I, 322 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).
- 7- Riemer, K., Tiemann, F., "Ueber die Einwirkung von ohloroform auf alkalische phenolate", Ber., 9, 824 (1876).
- 8- Dictionary of organic compounds, 4.Ed., V, 2881 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).
- 9- Niedzielski, E.L., Nord, F.F., "On the mechanism of the Gattermann aldehyde synthesis, J.Am.Chem.Soc., 63, 1462 (1941).

- 10- Dictionary of organic compounds, 4.Ed., I, 247 Eyre and Spottishwoode, Publichers Ltd., (1965).
- 11- "4-oxy-3-methoxy-benzaldehyd", Bl., 8, 247.
- 12- Bazyrin, N.M., "Production and Purification of Vanillal", Sintezy dushistykh Veschestv, Sbornik Statei 1939, 28; Khim. Referat. Zhur. 1940, No. 4, III. -Ref.C.A., 36, 3628 (1942).
- 13- Duff, J.C., "A new method for the preparation of p-dialkylaminobenzaldehydes", J.Chem.Soc., 276 (1945).
- 14- Shoesmith, J.B., Slater, R.H., "Preparation, hydrolysis and reduction of the fluoro-, chloro- and bromobenzyl bromides", ibid, 219 (1926).
- 15- "4-Chlor-berzaldehyd, p-chlor-benzaldehyd", Boehringer+Söhne, D.R.P. 281212. -Ref. Bl., 7, 133.
- 16- Dictionary of organic compounds, 4Ed, II, 599 Eyre and Spottiswoode, Publisher Ltd., London (1965).
- 17- Wörner, E., "Beiträge zur Beurtheilung der isomerie der Trithioaldehyde", Ber., 29, 139 (1886).
- 18- Richter, V., "Ueber die Einwirkung von chromylchlorid auf nitrotoluol darstellung von paranitrobenzaldehyde", Ber., 19, 1060 (1886). -Ref.Bl., 7, 256.
- 19- Yale, H.L., Losee, K., Martins, J., Holsing, M., Perry, F.M., Bernstein, J., "Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds", J.Am.Chem.Soc., 75, 1933 (1953).
- 20- Cavier, R., Rips, R., "Dihydrazides, a new class of antihelminthics". J.Med. Chem., 8 (5), 706 (1965) -Ref.C.A., 63, 13890 g (1965).

- 21- Korosi, J., "Hydrazones from dithiocarbazic acid esters", Ger.Offen., 1, 934, 809, 29 Jan. 1990. -Ref.C.A., 72, 100334 s (1970).
- 22- Parmar, S.S., Gupta, A.K., Gupta, T.K., Stenberg, V.I., "Synthesis of benzylidinohydrazines and anticonvulsant properties", J.Pharm.Sci., 64, 154 (1975).
- 23- Meyer, H., Mally, J., "Über Hydrazin derivate der Pyridin-carbonsäuren", Monatsh., 33, 393 (1912).
- 24- Fox, H.H., Gibas, J.T., "Synthetic tuberculostats. V. Alkylidene derivatives of isonicotinoylhydrazine", J.Org. Chem., 18, 983 (1953).
- 25- Anal, H., Ergenç, N., "Bazı izonikotinil Hidrazonlar", Fen. Fak.Mec.Seri C., XXII, 390 (1957).
- 26- Gürsoy, A., "Some hydrazones and thisemicarbazones of acetylcoumarins", Istanbul Ecz.Fak.Mec., 14, 111 (1978).
- 27- idem., İbid., 14, 105 (1978).
- 28- idem., "The Quaternary Products of Arilideneisoniazid with Bromoacetylcoumarins", İbid., 14, 61 (1978).
- 29- Ateş, Ö., Gürsoy, A., Çetin, E.T., Özdemir, N., "The pyridiniu derivatives of arylidene isoniazids with chlormethyl anti-piryl ketone", ibid, 15, 12 (1980).
- 30- Ergenç, N., Özdemir, F., "Bazı arilhidrazonomezoksalildihidrazidler üzerinde çalışmalar". Doğa Bilim Dergisi, 5, 17 (1981).
- 31- idem., "Synthesis and Spectrometric Data of some Hydrazono-pyrazolidinones and Their Actyl Derivatives". İstanbul Ecz. Fak.Mec., 16, 17 (1980).

- 32- Rollas, S., "Synthesis and spektrometric analysis of some hydrazide hydrazones I", *İbid.*, 17, 41 (1981).
- 33- Ergenç, N., Rollas, S., Topaloğlu, Y., "Studies on azopyrazole derivatives. VI. Synthesis and characterization of new 4-(1-phenyl-3,5-dimethylpyrazolylazo)-N²-(substituted benzylidene) benzohydrazides", *Arch.Pharm.*, 319, 545 (1986).
- 34- Ergenç, N., Rollas, S., Topaloğlu, Y., Çapan, G., "Studies on some azopyrazole derivatives. VII", *İstanbul Ecz.Fak.Mec.*, 22, 29 (1986).
- 35- Çapan, G., Ergenç, N., "Synthesis and characterization of some p-carbethoxyphenylhydrazonomesoxalic acid N², N^{2'}-benzylidenedihydrazides". *İbid.*, 65 (1986).
- 36- Ergenç, N., Rollas, S., Çapan, G., Doğan, N., Özger, Y., "Studies on azopyrazole derivatives Part 8: Synthesis and characterization of new 1(1-substituted-3,4-dimethylpyrazolylazo)-N²-(substituted benzylidene) benzohydrazides". *Pharmazie*, 44, 573 (1989).
- 37- Koruncev, D., Babic, I., Cvetnic, S., Deljac, A., "Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hydrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid", *Acta Pharm.Jugosl.*, 25 (4), 241 (1975).-Ref.C.A., 85, 21050 m (1976).
- 38- Somasekhara, S., Jani, Y.K., Metha, H.J., Padhya, A.C., "Antibacterial and antituberculous properties of arylsulfonyl-acetic acid hydrazide derivatives". *Sci.Cult.*, 42, 115 (1976).-Ref.C.A. 84, 174431 r (1976).
- 39- Modi, K.F., Krishnakumar, N., Mehta, H.J., Padhya, A.C., Somasekhara, S., "Synthesis of substituted arylhydrazones of 4-aryl-4H-1,2,4-triazolyl-3-thiocetic acid hydrazides" *J. Indian Chem.Soc.*, 54, 1087 (1977) -Ref.C.A. 89, 197413 d (1978).

- 40- Andosova, G.V., Konyukhov, V.N., Pushkareva, Z.V.,
Khisamutdinaw, G.Kh., Barybin, A.S., Il'enko, V.I., Alferova,
O.F., Frolova, N.N., "Synthesis and properties of some
hydrazones of 3-phenyl-5-methyl-4-isoxazolyl hydrazide",
Khim.Farm.Zh., 12, 51 (1978). -Ref.C.A., 89, 215271 n (1978).
- 41- Sugawara, A., Ninomiya, N., Watanabe, K., "Synthesis of 2-
mercaptobenzothiazole derivatives", Tsuruoka Kogyo Koto Sem-
mon Gakko Kenkyu Kiyu, 12, 165 (1978) -Ref.C.A., 90, 121472
x (1979).
- 42- Cascaval, A., "Organic sulfur compds. X.Hydrazones of 2-ben-
zothiazolylthioacetyl hydrazine", Bull.Inst.Politeh.Iasi, Sect
2; Chim.Ing.Chim., 25, 91 (1979)-Ref.C.A., 92, 215324 u (1980)
- 43- Votyakov, V.I., Krasovskii, A.N., Kremzer, A.A., Shashikhina,
M.N., Zhavrid, S.V.Chelnov, V.M., Soroka, I.I., "Synthesis
and biological activity of hydrazones of 1-(-hydroxyethyl)
-5-nitrobenzimidazol-2-ylthioacetic acid hydrazide hydra-
zones", Farm.Zh., (1), 31 (1981) -Ref.C.A., 95, 24918 t
(1981).
- 44- Misra, H.K., Garg, M., Gupta, A.K.S., "Synthesis and anti-
bacterial activity of N'-substituted -benzylidene-5-(substi-
tutedphenoxyethyl)-1,3,4-oxadiazolyl-2-thioacetohydrazides",
Bokin Bobai, 9, 223 (1981). -Ref.C.A., 95, 169079e (1981).
- 45- Krasovskii, A.N., Kadubenko, V.P., Kalmazan, T.I., Soroka,
I.I., Votyakov, V.I., Shashikhina, M.N., Zhavrid, S.V.,
"Hydrazones of 1-methyl-benzimidazolyl-2-thiocethydrizide",
Farm.Zh., (2), 36 (1983) -Ref.C.A., 99, 38415 w (1983).
- 46- Ismaiel, A.M., Yousif, M.Y., Metwally, M.A., El-Kerdawy,
M.M., "Synthesis of substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles
as potential antimicrobial agents", Indian J.Chem.Sect B,
23B, 489 (1984).

- 47- Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A., Elsherbini, E.A., "Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives", J.Heterocyclic Chem., 23, 1451 (1986).
- 48- El-Feky, S.A., Ashmawi, M.I., Abd El-Fattah, B., "Synthesis of certain derivatives of 3-aryl-2-mercapto-4 (3H)-quinazolinone of expected pharmacological activity", Egypt.J.Pharm. Sci., 24, 57 (1983) -Ref.C.A., 105, 226475 g (1986).
- 49- Knysh, E.G., Mazur, I.A., Steblyuk, P.M., Protsenko, T.V., Gurko, I.V., "Synthesis and the antimicrobial and antifungal activity of 1,2,4-triazolyl-5-thioacetic ylidene hydrazides", Farm.Zh., (5), 66 (1986) -Ref.C.A., 107, 96651 q (1987).
- 50- Yousif, M.Y., Ismaiel, A.M., El-Enam, A.A., El-Kerdawy, M.M., "Synthesis of substituted mercapto-1,2,4-triazoles and substituted 1,2,4-triazol-5-yl-mercaptomethyl-1,3,4-oxadiazoles as antimicrobial agents", J.Chem.Soc.Pak., 8, 183 (1986) -Ref.C.A., 106, 156360 k (1987).
- 51- Rutavicius, A., Valiuliene, S., Mozolis, V., "Synthesis and structure of (benzoxazol-2-yl)acetic acid hydrazones", Zh.Org.Khim., 23, 1198 (1987)-Ref.C.A., 108, 131639 m (1988).
- 52- Sengupta, A.K., Bhatnagar, A., Khan, S.K., "Synthesis and antimicrobial screening of [[1-[4-methyl (chloro)phenyl]-1H-tetrazol-5-yl]thio]acetic acid substituted-phenylmethylenehydrazides", J.Indian Chem.Soc., 64, 616 (1987) -Ref.C.A. 109, 92887 q (1988).
- 53- Ghattas, A.B.A.G., Abdel-Rahman, M., El-Wassimy, M.T., El-Sarraf, G.A., "Benzofurans. Part II. Synthesis of some new amides and schiff bases derived from (1,2,4-triazolyl)benzofurans", Sulfur Letter., 6, 167 (1987) -Ref.C.A., 108, 94470 b (1988).

- 54- **Tantawy, A., Barghash, A.E.M.**, "Development of some triazole and oxadiazole derivatives as potential CNS depressant agents". Alexandria J.Pharm.Sci., 2, 50 (1988) -Ref.C.A., 111, 7302 u (1989).
- 55- **Prakash, D., Prasad, S.M.**, "Synthesis and antibacterial activities of new quinoline 8-thioglycollylhydrazones", J. Indian Chem. Soc., 65, 673 (1988) -Ref.C.A., 111, 97055 t (1989).
- 56- **Ahluwalia, V.K., Mann, R.R., Bala, S.**, "Heterocyclic systems containing chroman moiety as potential antifungal and antibacterial agents: Synthesis of mercaptotriazoles, mercaptooxadiazoles and hydrazide N-benzylidene derivatives" Indian J.Chem., Sect.B., 28B, 247 (1989).
- 57- **Ahluwalia, V.K., Tyagi, R., Mehta, V.D.**, "Synthesis of 3- (benzothiazol-2-ylthio)-2H-1-benzopyran-2-ones", *ibid*, 28B, 349 (1989) - Ref.C.A., 111, 134031 (1989).
- 58- **Martynovski, A.A., Panasenko, A.I., Klyuev, N.A., Kurapov, P.B., Malovichko, N.N.**, "Synthesis, physicochemical properties and pharmacological activity of carbonyl-substituted 2-methoxy -9- thioacridines", Izv, Timiryazevsk. S-kh. Akad. (5), 174 (1989).-Ref. C.A., 112, 178637 g (1990).
- 59- **Martynovskii, A.A., Samura, B.A., Omel'yanchik, V.N., Panasenko, A.I., Omel'yanchik, L.A., Panasenko, T.V.**, "Hydrazides of (acridinyl-9-thio)acetic acids. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity", Khim.-Farm.Zh. 24, 31 (1990) -Ref.C.A., 113, 164948 t (1990).
- 60- **Husain, M.I., Kumar, V.**, "(2-Benzothiazolythio)acetic acid [(substitutedphenyl) [(substituted-phenyl)azo] methylene]-hydrazides as possible anthelmintics", J.Indian Chem.Soc., 66, 831 (1989) -Ref.C.A. 113, 115156 z (1990).

- 61- El-Bahaie, S., "Reactions with 4-carbetoxyethyl-mercapto-5-acetyl-pyrimidines", Pharmazie, 44, 492 (1989).
- 62- Youssef, K.M., El-Meligie, S., "Novel 2-mercapto-benzothiazole derivatives, synthesis and antimicrobial activity", Egypt.J. Pharm.Sci., 30, 455 (1989) -Ref.C.A., 112, 235228 a (1990).
- 63- Dutta, M.M., Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., "Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2- aryl/aralkyl-3- substituted -4- thiazolidinones", J.Indian Chem.Soc., 67, 332 (1990).
- 64- Von Anschütz, R., Schwickerath, K., "Ueber die Constitution der Einwirkungsproducte von Thrioharnstoff oder Rhodanamonium und von Harnstoff auf Benzoin", Ann., 284, 9, (1894).
- 65- Klose, W., Niedballa, V., Schwarz, K., Böttcher, I., "4,5-Bis (4-methoxyphenyl)-2- arylthio-azole mit antiphlogistischer Wirkung", Arch. Pharm., 316, 941 (1983).
- 66- Bender, P.E., Hill, D.T., Offen, P.H., Razgaitis, K., Lavanchy, P., Stringer, O.D., Sutton, B.M., Griswold, D.E., DiMartino, M., Walz, D.T., Lantos, I., Ladd, C.B., "5,6-Diaryl-2, 3-dihydroimidazo [2,1-b]thiazoles : A New Class of Immunoregulatory Antiinflammatory Agents", J.Med.Chem., 28, 1169 (1985).
- 67- Bhatt, M.V., Iyer, B.H., Guha, P.C., "2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives", Current Sci., 17, 184 (1948). -Ref.C.A., 42, 8799 b (1948).
- 68- Kochergin, P.M., "Synthesis of imidazolyl-2-thioacetic acids", Zh.Obshch. Khim., 31, 3257 (1961). -Ref.C.A., 57, 2208 c (1962).
- 69- idem., "Synthesis of esters and hydrazides of 2-imidazolylthioacetic acids", ibid., 31, 3262 (1961).-Ref.C.A., 57, 2208f (1962).

- 70- *idem.*, "Action of acetic anhydride on imidazol-2-ylthiocetic acids and their esters", *ibid.*, 31, 3267 (1961). -Ref.C.A., 57, 2208 i (1962).
- 71- Mustafa, A., Ali, Mohamed I., Abou-State, M.A., Hamman, A.G., "Reactions with 4,5-Disubstituted 2-Mercaptoimidazoles and their Derivatives", *J.Prakt. Chem.*, 314, 785-792 (1972).
- 72- Ali, M.I., Abou-State, M.A., Ibrahim A.F., "Reactions with 5,6-Diphenyl-2,3-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-3-ones and 6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-4H-imidazo[2,1-b]1,3-thiazin-4-one", *ibid.*, 316, 147 (1974).
- 73- Mohan, J., Chadha, V.K., Pujari, H.K., "Heterocyclic systems containing a bridgehead nitrogen atom. Part XVII. Reaction of 2-mercapto-4,5-diphenyl-imidazole with halo acids, -halo ketones, alkyl halides, and 2,3-dichloro-quinoxaline", *Indian J. Chem.*, 11, 747 (1973).
- 74- Mohan, J., Pujari, H.K., "Synthesis of 3-aryl-5,6-dimethylimidazo[2,1-b]thiazoles", *ibid.*, 13, 528 (1975).
- 75- Bagryi, A.K., Galenko, G.F., Kochergin, P.M., "Synthesis and some transformations of (2-imidazolyl-and-benzimidazolylthio) propionic acids and their esters". *Farm. Zh.*, 30, 17 (1975).-Ref.C.A., 87, 201399 g (1977).
- 76- Lablanche, B., Henichart, J.P., Houssin, R., Lespagnol, A., Cazin, J.C., Cazin, M., Ledein, M.P., "Several imidazole and thioimidazole derivatives: Synthesis and pharmacological properties", *Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther.*, 11, 139 (1976).-Ref. C.A., 85, 159978 b (1976).
- 77- Gupta, R.P., Pujari, H.K., "Heterocyclic systems containing a bridgehead nitrogen atom: Part XXX. Reaction of 2-mercapto-4,5-dianisylimidazole with chloroacetic acid and alkyl halides", *Indian J.Chem., Sect B.* 16B, 329 (1978). -Ref.C.A., 89, 129450 p (1978).

- 78- Gupta, R.P., Sachdeva, M.L., Pujari, H.K., "Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. XXXV. Syntheses of 3-m-nitrophenyl-5-p-nitrophenylthiazolo[2,3-c]-s-triazole, 2H-6,7-dianisylimidazo[2,1-b][1,3]thiazin-4(3H)-one, and 2,3-dianisylimidazo[2',1':2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxaline", Ann.Sci.Bruxelles, Ser. 1, 93, 129 (1979). -Ref.C.A., 93, 150206 f (1980).
- 79- Niedballa, U., Klose, W., Böttcher, I., "4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cycloalkylthio-imidazole mit antiphlogistischer Wirkung", Arch.Pharm., 316, 934 (1983).
- 80- Cherkofsky, S.C., "Antiinflammatory 4,5-diaryl-2-arylthioimidazoles", U.S. Pat. 4,330, 552, 18 May 1982, -Ref.C.A., 97, 78892 q (1982).
- 81- Gupta, G.D., Jain, K.K., Gupta, R.P., Pujari, H.K., "Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XLVI. Reaction of 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles with α -halogenoketones and 1,2-dibromoethane". Indian J.Chem., 22B, 268 (1983).
- 82- Salama, M.A., Yousif, N.M. Hamman, A.G., "Synthesis and reactions of 4,5-diaryl-2-mercaptoimidazoles". Phosphorus Sulfur, 35, 83 (1988). -Ref.C.A., 109, 170305 q (1988).
- 83- Mohan, J., Ranjaneyulu, G.S., (Ms) Kiran, "Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis of imidazo[2,1-b]thiazoles, imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-4(3H)-one and imidazo[2',1':2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxaline". Indian J.Chem., 27B, 570 (1988).
- 84- Veerabhadraiah, U., Rao, V.R., Rao, T.V.P., "Studies on coumarin derivatives. Part VIII. Synthesis of a new type of imidazothiazole", Sulfur Lett., 9, 167 (1989)-Ref.C.A., 112 138954 b (1990).

- 85- Gürsoy, A., Demirayak, Ş., Cesur, Z., Reisch, J., Ötük, G., "Synthesis of some new hydrazide hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials", Pharmazie 45, 246, (1990).
- 86- Mahfouz, A. Abdel Aziz, Elhabashy, F.M., "New synthesis of 2-substituted imidazo [2,1-b]thiazoles and their antimicrobial activities", Arch. Pharmacol Res., 13, 9 (1990) -Ref. C.A., 114, 61988 x (1991).
- 87- Gompper, R., Herlinger, H., "Untersuchungen in der Azolreihe III: Die Struktur der Oxazolone-(2) und Oxazolthione-(2):UV-Absorptions-und Fluorescenz-Spektren dieser und verwandter Verbindungen", Chem.Ber., 89, 2816 (1956).
- 88- Cross, A.D., Jones, R.A., "An Introduction to Practical Infra-red Spectroscopy", London, Butterworths (1969).
- 89- Gompper, R., Herlinger, H., "Untersuchungen in der Azolreihe IV: Die Struktur der Oxazolone -(2) und Oxazolthione-(2): IR-Spektren dieser und verwandter Verbindungen", Chem. Ber., 89, 2825 (1956).
- 90- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th ed., p.196, John Wiley and Sons Inc., New York (1981).
- 91- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No. 420, The National Press (1963).
- 92- Dimmrock, J.R., Patil, S.A., Sardessa, M.S., Mazurek, M., "Anticonvulsant Evaluation of some 3-oxo and 3-thiosemicarbazono Analogues of 1-aryl- 1-ethylthio-nonanes and related compounds", Pharmazie, 42, 111 (1987).

- 93- Rutavicius, A., "Dependence of the conformational isomerism of hydrazones of (benzoxazol-2-ylthio)acetic acid on solvent polarity", Chemija, (1), 100 (1990). -Ref.C.A., 114, 228140 d (1991).
- 94- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No. 189., The National Press (1963).
- 95- Kingston, D.G.I., Tannenbaum, H.P., Baker, G.B., Dimmock, J.R., Taylor, W.G., "Mass Spectrometry of Organic Compounds. Part V. Mass Spectra of Substituted Aroylhydrazones", J.Chem Soc., (C), 2574 (1970).
- 96- Merchant, J.R., Chowthia, D.S. "Mass Spectral Fragmentation Pattern of Some Schiff Bases from Isoniazid and of Benzalazines", Current Sci., 43, 747 (1974).